

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**



**NUEVOS DISEÑOS GALÉNICOS DE COMPRIMIDOS DE  
INDOMETACINA Y TETRACICLINA CON AGENTES  
HIDROTRÓPICOS Y DE INCLUSIÓN PARA MEJORAR LA  
VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y SU ESTABILIDAD**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Jesús María Moreno Cerezo

Bajo la dirección de los doctores

Manuel Córdoba Borrego

Manuel Córdoba Díaz

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2514-7**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**NUEVOS DISEÑOS GALÉNICOS DE COMPRIMIDOS DE  
INDOMETACINA Y TETRACICLINA CON AGENTES  
HIDROTRÓPICOS Y DE INCLUSIÓN PARA MEJORAR LA  
VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y SU ESTABILIDAD**

**JESÚS M<sup>a</sup> MORENO CEREZO**  
**MADRID, 2004**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**NUEVOS DISEÑOS GALÉNICOS DE COMPRIMIDOS DE  
INDOMETACINA Y TETRACICLINA CON AGENTES  
HIDROTRÓPICOS Y DE INCLUSIÓN PARA MEJORAR LA  
VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y SU ESTABILIDAD**

Memoria presentada por  
D. JESÚS M<sup>a</sup> MORENO CEREZO  
Para optar al GRADO DE DOCTOR

Madrid, 2004

**D<sup>a</sup>. IRENE T. MOLINA MARTINEZ, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

CERTIFICA:      Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por D. Jesús M<sup>a</sup> Moreno Cerezo ha sido realizada bajo la dirección conjunta de los profesores de este Departamento D. Manuel Córdoba Borrego y D. Manuel Córdoba Díaz, y hallándose concluida autorizamos su presentación a fin de que sea juzgada por la Comisión correspondiente.

Madrid, 17 de Junio de 2004.



· Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. D. Manuel Córdoba Borrego y al Dr. D. Manuel Córdoba Díaz, directores de este trabajo, por la ayuda y amistad desinteresada que me han brindado.

· Asimismo, a los doctores D<sup>a</sup>. Irene T. Molina Martínez y D. José Luis Lastres García, como directores del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por colaboración .

· Finalmente, al resto de profesores y compañeros que de una u otra forma me han prestado su ayuda para el desarrollo de este trabajo.

*A mis padres, Pedro y María  
a mis hermanos, Fermín y Raquel  
a mis sobrinos Pablo y Jaime  
a mis padrinos, Manuel y Flor  
a mis tíos y primos  
a mis amigos.*

## INDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>5</b>
<b>III.</b>	<b>PARTE TEÓRICA: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>III.1.</b>	<b>Componentes de formulación.</b>	
III.1.1.	Principios activos.	
III.1.1.1.	Indometacina.....	7
III.1.1.2.	Tetraciclina Clorhidrato.....	13
III.1.2.	Excipientes.	
III.1.2.1.	Excipientes de compresión directa..	
III.1.2.1.1.	Compuesto lactosa-povidona-crospovidona.....	21
III.1.2.1.2.	Compuesto celulosa-lactosa.....	25
III.1.2.1.3.	Celulosa microcristalina.....	28
III.1.2.2.	Superdisgregante: Almidón glicolato sódico.....	31
III.1.2.3.	Lubrificante: Estearato magnésico.....	35
III.1.2.4.	Agentes hidrotropicos como coadyuvantes de la solubilidad.	
III.1.2.4.1.	Cafeína.....	37
III.1.2.4.2.	Teofilina.....	39
III.1.2.5.	Ciclodextrinas.	
III.1.2.5.1.	Conceptos generales de las ciclodextrina.....	41
III.1.2.5.2.	$\beta$ -ciclodextrina.....	47
III.1.2.5.3.	Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.....	50
<b>III.2.</b>	<b>Estudios de solubilidad.</b>	
III.2.1.	Conceptos generales.....	51
III.2.2.	Análisis cinético del proceso de disolución.....	55
III.2.3.	Factores que pueden modificar la solubilidad de los principios activos.....	57
III.2.3.1.	Hidrotropismo.....	61
III.2.3.2.	Obtención de complejos de inclusión con ciclodextrinas.....	63

### **III.3. Métodos: estudios de preformulación.**

III.3.1. Estudios de preformulación sobre mezclas pulverulentas.	
III.3.1.1. Densidad.....	71
III.3.1.2. Velocidad de deslizamiento.....	72
III.3.1.3. Ángulo de reposo.....	73
III.3.1.4. Humedad.....	74
III.3.1.5. Distribución granulométrica.....	75
III.3.2. Estudio de preformulación sobre comprimidos.	
III.3.2.1. Aspecto.....	77
III.3.2.2. Uniformidad de masa.....	79
III.3.2.3. Resistencia a la fractura.....	81
III.3.2.4. Friabilidad.....	83
III.3.2.5. Tiempo de disgregación.....	85
III.3.3. Velocidad de disolución.	
III.3.3.1. Teoría de la disolución.....	87
III.3.3.2. Factores operacionales que influyen en la liberación y disolución de principios activos formulados en comprimidos.....	95
III.3.3.3. Factores de la formulación que influyen en la liberación y disolución de principios activos formulados en comprimidos.....	96
III.3.3.4. Desarrollo de un estudio de velocidad de disolución durante la etapa de preformulación. Condiciones de trabajo empleadas en nuestro estudio.....	98
III.3.3.5. Interpretación de los datos experimentales: Modelos cinéticos y parámetros matemáticos utilizados.....	102

### **III.4. Compresión directa.**

III.4.1. Excipientes de compresión directa: problemas habituales.....	113
III.4.2. Proceso de compresión directa., tecnología empleada.....	117

### **III.5. Desarrollo y validación de métodos analíticos.**

III.5.1. Espectrofotometría de absorción UV-visible.....	121
III.5.2. Cromatografía líquida de alta resolución.....	123
III.5.3. Protocolo general de validación de métodos analíticos.....	129

### **III.6. Tratamientos estadísticos de los datos.....**

133

### III.7. Estudios de estabilidad.

III.7.1. Objetivos. Factores que afectan a la estabilidad de un medicamento.....	137
III.7.2. Establecimiento de un protocolo de estabilidad.....	143
III.7.3. Planteamiento del estudio de estabilidad de Tetraciclina Clorhidrato.....	149

## IV. PARTE EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... 151

### IV.1. Cuadro de trabajo..... 151

### IV.2. Desarrollo y validación de métodos analíticos.

IV.2.1.- Análisis de Indometacina por espectrofotometría de absorción UV-visible.....	153
IV.2.2.- Análisis de Tetraciclina Clorhidrato por espectrofotometría de absorción UV-visible.....	159
IV.2.3.- Análisis de Tetraciclina Clorhidrato por cromatografía líquida de alta resolución.....	165

### IV.3. Caracterización físico-química de complejos de inclusión.

IV.3.1.- Estudios de solubilidad.....	171
IV.3.2.- Preparación de complejos con ciclodextrinas.....	175

### IV.4. Estudio farmacotécnico de formulaciones.

IV.4.1.- Formulaciones I (Indometacina).	
IV.4.1.1.- Formulaciones I-1 a I-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	179
IV.4.1.2.- Formulaciones I-6 a I-10 (Celulosa-lactosa).....	189
IV.4.1.2.- Formulaciones I-11 a I-15 (Celulosa microcristalina).....	199
IV.4.2.- Formulaciones T (Tetraciclina Clorhidrato).	
IV.4.2.1.- Formulaciones T-1 a T-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	209
IV.4.2.2.- Formulaciones T-6 a T-10 (Celulosa-lactosa).....	219
IV.4.2.3.- Formulaciones T-11 a T-15 (Celulosa microcristalina).....	229
IV.4.3.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I y Fórmulas T.....	239
IV.4.4.- Formulaciones I/βCD (Indometacina / β-ciclodextrina).	
IV.4.4.1.- Formulaciones I-10/βCD.....	243

IV.4.4.2.- Formulaciones I-11/ $\beta$ CD.....	245
IV.4.5.- Formulaciones T/HP $\beta$ -CD ( Tetraciclina Clorhidrato / HP $\beta$ -ciclodextrina)	
IV.4.5.1.- Formulación T-I (+,+)......	247
IV.4.5.2.- Formulación T-II (+,-)......	249
IV.4.5.3.- Formulación T-III (-,+)......	251
IV.4.5.4.- formulación T-IV (-,-)......	253
IV.4.6.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I/ $\beta$ CD y fórmulas T/HP- $\beta$ CD..	255
<b>IV.5. Estudio de disponibilidad de las formulaciones.</b>	
IV.5.1.- Formulaciones I (Indometacina).	
IV.5.1.1.- Formulaciones I-1 a I-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	259
IV.5.1.2.- Formulaciones I-6 a I-10 (Celulosa-lactosa).....	269
IV.5.1.2.- Formulaciones I-11 a I-15 (Celulosa microcristalina).....	279
IV.5.2.- Formulaciones T (Tetraciclina Clorhidrato).	
IV.5.2.1.- Formulaciones T-1 a T-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	289
IV.5.2.2.- Formulaciones T-6 a T-10 (Celulosa-lactosa).....	299
IV.5.2.3.- Formulaciones T-11 a T-15 (Celulosa microcristalina).....	309
IV.5.3.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I y Fórmulas T.....	319
IV.5.4.- Formulaciones I/ $\beta$ CD (Indometacina / $\beta$ -ciclodextrina).	
IV.5.4.1.- Formulaciones I-10/ $\beta$ CD.....	325
IV.5.4.2.- Formulaciones I-11/ $\beta$ CD.....	327
IV.5.5.- Formulaciones T/HP $\beta$ -CD ( Tetraciclina Clorhidrato / HP $\beta$ -ciclodextrina).	
IV.5.5.1.- Formulación T-I (+,+)......	329
IV.5.5.2.- Formulación T-II (+,-)......	331
IV.5.5.3.- Formulación T-III (-,+)......	333
IV.5.5.4.- formulación T-IV (-,-)......	335
IV.5.6.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I/ $\beta$ CD y Fórmulas T/HP- $\beta$ CD.	337
<b>IV.6. Estudios de estabilidad de formulaciones T/HP<math>\beta</math>-ciclodextrina.</b>	
IV.6.1.- Estabilidad química de Tetraciclina Clorhidrato.	
IV.6.1.1.- Estabilidad a 75 % de H.R. y 40°C de temperatura.....	347
IV.6.1.2.- Estabilidad a 65 % de H.R. y 25°C de temperatura.....	353
IV.6.1.3.- Estabilidad frente a radiación UV.....	359

IV.6.1.4.- Estabilidad frente a radiación fluorescente.....	365
IV.6.2.- Estabilidad física de comprimidos.	
IV.6.2.1.- Estabilidad a 75 % de H.R. y 40°C de temperatura.....	371
IV.6.2.2.- Estabilidad a 65 % de H.R. y 25°C de temperatura.....	377
IV.6.2.3.- Estabilidad frente a radiación UV.....	383
IV.6.2.4.- Estabilidad frente a radiación fluorescente.....	389
IV.6.3.- Análisis comparativo de datos.	
IV.6.3.1.- Estabilidad química.....	395
IV.6.3.1.1.- Análisis comparativo por formulaciones.....	397
IV.6.3.1.2.- Análisis comparativo por condiciones de reposición....	401
IV.6.3.2.- Estabilidad física.	
IV.6.3.2.1.- Análisis comparativo por formulaciones.....	409
IV.6.3.2.2.- Análisis comparativo por condiciones de reposición....	417
 V. CONCLUSIONES FINALES.....	 427
 VI. BIBLIOGRAFÍA.....	 431

**I**  
**INTRODUCCIÓN**



La formación de complejos de inclusión por interacción intermolecular de un fármaco con otra sustancia, provoca importantes cambios en las propiedades físico-químicas y biofarmacéuticas del mismo. Recientemente ha adquirido gran importancia la utilización de complejos de inclusión con ciclodextrina debido a sus distintos usos potenciales y a su gran disponibilidad en el mercado.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas, unidas por enlace  $\alpha$  (1-4). Se obtienen a partir del almidón, por conversión enzimática y pueden contener 6, 7 y 8 unidades de glucosa, denominándose  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  respectivamente. Las propiedades físico-químicas de los fármacos son alteradas al ser rodeadas parcial o totalmente por el entorno hidrofóbico del interior de la cavidad de la ciclodextrina, mientras que la parte exterior presenta un marcado carácter polar.

Entre las modificaciones más importantes sobre las propiedades físico-químicas y biofarmacéuticas se pueden destacar:

- Aumento de la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos poco solubles, provocando una mejora en la biodisponibilidad.
- Aumento de la estabilidad de principios activos.

Los medicamentos de acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente, que a pesar de ello, comparten no solo acciones terapéuticas, sino también la mayoría de los efectos adversos. La Indometacina es un producto de síntesis de laboratorio perteneciente al grupo de los principios activos con actividad antiinflamatoria y de carácter no esteroídico (AINE) por su capacidad inhibidora de la ciclooxigenasa, formadora de prostaglandina. Sus efectos antiinflamatorios son de gran utilidad terapéutica en pacientes con artrosis reumatoide y de otros tipos, incluyendo la gota aguda, poseyendo también propiedades analgésicas y antipiréticas.

La principal limitación para su formulación es la baja solubilidad en agua que presenta, lo cual dificulta el proceso de disolución del fármaco en fluidos gastrointestinales y condiciona sus efectos tóxicos y terapéuticos.

El estudio de los procesos dinámicos que ocurren en el organismo, revela que estos se llevan a cabo en medios esencialmente acuosos, y que las reacciones bioquímicas ocurren entre moléculas que se encuentran en solución, o que deben disolverse para llegar al lugar de reacción o efecto. De la misma manera transcurre la acción terapéutica de los fármacos, y por tanto de la Indometacina, su efecto final depende de su capacidad para disolverse y transferirse a través de las membranas biológicas.

La solubilización de ciertos fármacos es uno de los retos más importantes para la farmacotecnia de una formulación. Un estudio de preformulación adecuado y un desarrollo galénico correcto pueden solucionar en parte este importante problema.

La  $\beta$ -ciclodextrina es capaz de incluir dentro de su cavidad distintas moléculas y formar complejos de inclusión. La singular característica del complejo es su mayor solubilidad, consiguiendo en el caso de los fármacos del grupo de los AINE un rápido y prolongado efecto analgésico-antiinflamatorio, sin tener que recurrir a formas dispersables o a formas retard.

El grupo de las Tetraciclinas y concretamente en forma de clorhidrato, presentan un amplio rango de actividad antimicrobiana por vía oral que supera al de otros agentes antimicrobianos; a dosis normalmente utilizadas su acción es bacteriostática, pero a concentraciones más elevadas se comporta como bactericida. Su comercialización y uso es aún bastante importante a pesar del aumento de resistencias y del desarrollo de nuevos y específicos agentes antimicrobianos menos tóxicos que han reducido sus indicaciones.

Cabe destacar la importante toxicidad que presentan los productos de degradación de la Tetraciclina y especialmente del epímero 4-epi-anhidro-tetraciclina (4EATC). La propia farmacopea de los Estados Unidos USP fija un valor máximo de 4EATC no superior al 3,0 % de la dosis declarada en formas sólidas.

El contenido de principio activo en distintas formulaciones puede disminuir con el tiempo debido a procesos de degradación tales como hidrólisis, oxidación, etc. que se producen durante su almacenamiento. También pueden degradarse por el calor o a la luz, o sufrir reacciones con otros componentes de la formulación, etc. Muchos fármacos pueden ser estabilizados frente a su degradación mediante complejación con ciclodextrina.

La posibilidad de incluir toda o parte de la molécula activa de la Tetraciclina Clorhidrato dentro de la cavidad de la ciclodextrina, y en concreto en nuestro estudio con el hidroxipropil derivado de la  $\beta$ -ciclodextrina, es la estrategia tecnológica que hemos utilizado para aumentar la estabilidad del fármaco en las formulaciones.

Seguiremos el desarrollo galénico de un estudio de preformulación que abarcará desde la combinación de la Tetraciclina Clorhidrato con los excipientes elegidos, en función de las formulaciones finales pretendidas, hasta un estudio de estabilidad acelerado; siempre teniendo como base la información bibliográfica recopilada y la que nos proporcionan nuestros propios resultados experimentales.

## **II**

### **OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL**

El objetivo primordial del presente trabajo experimental y bibliográfico es el de desarrollar una o varias formulaciones con distintos tipos de ciclodextrinas que consigan mejorar las propiedades físico-químicas originales de dos principios activos, Indometacina y Clorhidrato de tetraciclina, mediante la inclusión parcial o total de la molécula activa, dentro de la cavidad de la ciclodextrina. Estudiaremos la disponibilidad de la Indometacina, debido a la mala solubilidad de sus distintos polimorfos; y la estabilidad del Clorhidrato de Tetraciclina y la toxicidad de sus productos de degradación. Utilizaremos además excipientes de compresión directa y se estudiará la influencia de los mismos sobre las características finales de la formulación. En concreto se realizarán dos tipos de diseños experimentales:

- Estudio de la influencia de la  $\beta$ -ciclodextrina sobre la velocidad de disolución de la Indometacina en comprimidos. Además se observará la influencia sobre dicho proceso de la utilización conjunta con agentes hidrotrópicos, Cafeína y Teofilina.
- Estudio de la influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina sobre la estabilidad de la Tetraciclina Clorhidrato en comprimidos, exponiendo las formulaciones a distintas condiciones de temperatura y humedad relativa, y a radiaciones de distinta naturaleza; combinando el diseño experimental con la utilización de un agente disgregante que modificaría la capacidad de absorción de humedad de las formas sólidas, lo que podría repercutir en la estabilidad de la fórmula final.

### **III**

## **PARTE TEÓRICA: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **III.1.**

## **COMPONENTES DE FORMULACIÓN**

### **III.1.1**

## **PRINCIPIOS ACTIVOS**



### III.1.1.1. INDOMETACINA

#### **\* Desarrollo histórico.**

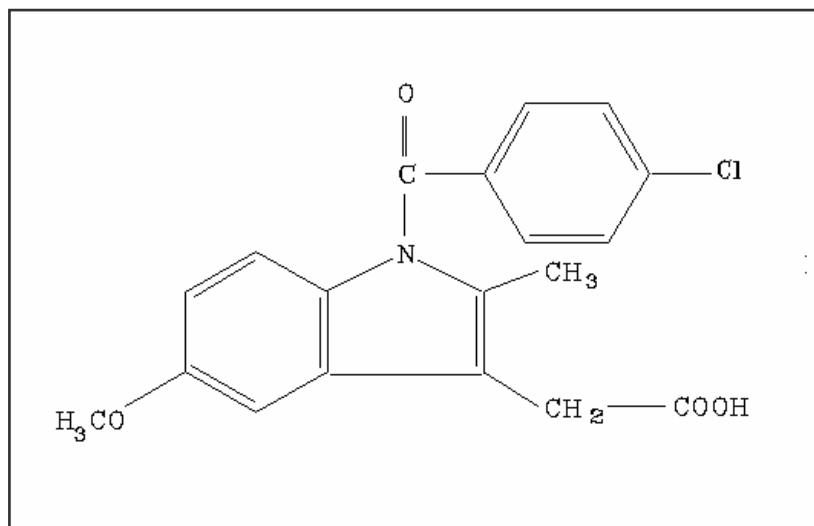
La Indometacina fue el producto de búsqueda de laboratorio de drogas con propiedades antiinflamatorias. Es un derivado metilado del indol introducido en terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoidea y trastornos relacionados como la gota aguda (Goodman y Gilman, 1991).

Fue sintetizada por primera vez a partir del ácido 5 metoxi, 2 metilindol, 3 acético (Shen et al., 1963), existiendo otras rutas alternativas que parten del etil ester de la Indometacina (Florey K., 1984; Rusu D. et al. , 1998).

Posteriormente se pudo comprobar que tenía propiedades analgésicas y antipiréticas distintas de sus efectos antiinflamatorios, así como una acción central y una periférica, compartiendo acciones terapéuticas con otros AINE, antecesores en el tiempo, como los salicilatos y los derivados del p-aminofenol.

#### **\* Características Físico-Químicas.**

Según los códigos oficiales, la Indometacina debe contener no menos de un 98,0 % y no más de un 101,0 % del ácido 1-(paraclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético. (USP 23/NF 18, 1995) (Fig. 1.)

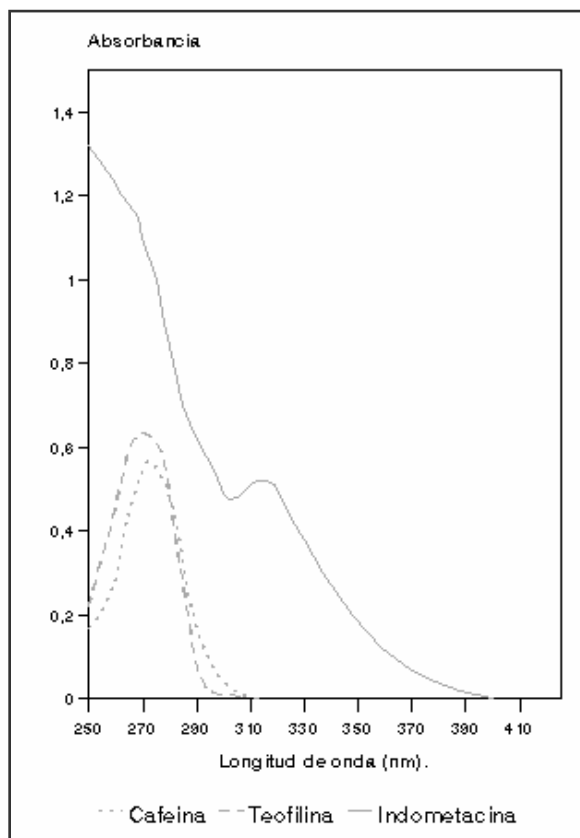


**Fig 1:** Molécula de Indometacina.

Es un polvo blanco amarillento, inodoro y sensible a la luz. Es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol (1:50), cloroformo (1:30) y éter (1:40), soluble en acetona, ácido acético y soluciones alcalinas débiles (Farmacopea europea, 1997).

Su peso molecular es de 357,79 g/mol. Su identificación viene descrita según Farmacopea. Tiene un pKa de 4,5, su contenido en cenizas es menor del 0,1 %. La pérdida en peso por desecación entre 100 y 105°C es menor del 0,5% de su peso. (Farmacopea española, 1999).

Su espectro ultravioleta-visible muestra dos picos de máxima absorbancia a 230 y 279 nm en solución tampón Fosfato pH 7,2 [P<sub>0</sub>H<sub>2</sub>K 0,2M / NaOH 0,2M] como se muestra en la figura 2. y un único máximo en ácido metanólico a 318 nm.



**Fig 2.:** Espectrofotometría UV-visible.

Su comportamiento térmico muestra un punto de fusión entre 155 y 162°C dependiendo del polimorfo estudiado y atendiendo a distintas Farmacopeas. En nuestro estudio práctico utilizamos el polimorfo I o de referencia, obteniéndose un pico endotérmico a 161,5°C (fig. 3.).

La integridad del polvo como la de los productos elaborados debe ser como mínimo de 5 años a temperatura ambiente. La exposición a la luz induce una coloración amarilla más intensa aunque cursa con una mínima degradación, por lo que debe envasarse en recipientes opacos y cerrados herméticamente. La Indometacina por hidrólisis alcalina origina diversos productos de degradación, como son el p-cloro benzoato y el 2-metil-5-metoxi indol-3-

acetato. La semivida a temperatura ambiente en tampón pH 8 es de 200 horas (Florey K., 1984).

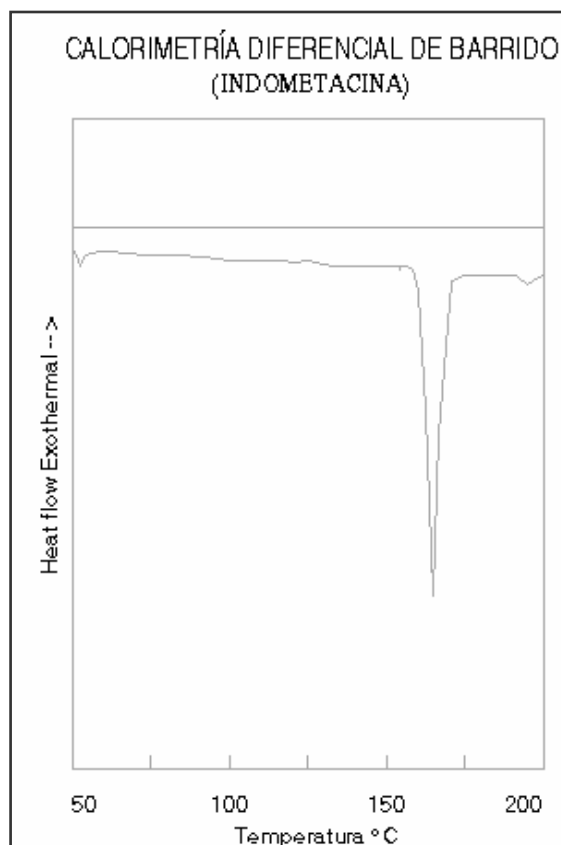


Fig. 3: Calorimetría diferencial de barrido, Indometacina.

**\* Acciones farmacológicas.**

Como se ha comentado anteriormente la Indometacina tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas importantes semejantes a las de los salicilatos. Los efectos antiinflamatorios de la Indometacina son evidentes en pacientes con artritis reumatoide y de otros tipos, incluyendo la gota aguda. Aunque su potencia es superior a la de los salicilatos, sus dosis toleradas no suelen producir efectos superiores (Kinet R. et al., 1998).

La Indometacina es un inhibidor de la ciclooxygenasa formadora de prostaglandinas; también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. En concentraciones supratrapéuticas, desacopla la fosforilación oxidativa, y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos.

**\* Características farmacocinética.**

La Indometacina se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de dos horas en ayunas, pudiéndose demorar si se ingiere después de las comidas. No hay una concentración plasmática definida requerida para su efecto antiinflamatorio, pero tal vez sea menor a 1 µg/ml.

La concentración plasmática es de alrededor de 0,5 µg/ml después de su administración prolongada. El 90% se une a proteínas plasmáticas y también de forma extensa a los tejidos. Su concentración es baja a nivel del SNC, pero a las 5 horas de su administración se alcanzan concentraciones en el líquido sinovial parecidas a las plasmáticas.

La Indometacina se convierte en gran parte en metabolitos inactivos, hasta un 50% por O-desmetilación, un 10% por conjugación con ácido glucurónico y también por N-desacilación. Un 10-20% se excreta de forma inalterada por la orina, en parte por secreción tubular.

La semivida plasmática media es variable debido a que, tanto sus metabolitos conjugados como la Indometacina misma, sufren una circulación enterohepática, si bien se estima como promedio en unas 3 horas.

**\* Interacciones medicamentosas.**

La administración conjunta con antibióticos aminoglucósidos puede dar lugar a una reducción en la eliminación de éstos y por tanto, un incremento del riesgo de oto y nefrotoxicidad así como una importante pérdida de sodio (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1989).

En el caso de su administración simultánea con Probenecid se produce un aumento de los niveles plasmáticos de la Indometacina debido a una competencia en la secreción tubular a la hora de la excreción de ambos fármacos, aumentando el efecto antiinflamatorio pero también su toxicidad (C.G.C.O.F., 1989).

La Indometacina antagoniza los efectos natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tipo Furosemida y de tipo diazínico como la Hidroclorotiazida; también reduce el efecto antiinflamatorio de β-bloqueantes como el Atenolol. Dicha interacción es debida a que la Indometacina inhibe la síntesis de prostaglandinas A y E a nivel renal y extra renal, por lo que produce una disminución de la diuresis como consecuencia de una reducción en el flujo sanguíneo renal (Goodman & Gilman , 1991; C.G.O.C.F., 1989).

La administración concomitante de Indometacina y Triamtereno produce insuficiencia renal aguda que conlleva a una disminución del efecto diurético con el riesgo de retención de fluidos (C.G.O.C.F., 1989).

Los salicilatos y antiácidos minimizan la acción antiinflamatoria de la Indometacina, en el caso de estos últimos es debido a que los antiácidos son capaces de adsorberse a la Indometacina disminuyendo la proporción en que es absorbida en el intestino delgado (Hussar, D.A., 1991).

### **\*Efectos tóxicos.**

Un porcentaje elevado, 35-50% de los pacientes tratados con Indometacina experimentan síntomas indeseables y cerca del 20% tienen que suspender su uso (Goodman & Gilman, 1991). La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis, lo que obliga a determinar la menor dosis efectiva para cada paciente. Su uso debe reducirse a enfermedades activas que no responden al tratamiento con salicilatos y otras medidas convencionales, como reposo.

Su acciones indeseables más comunes comprenden (Remington, 1985):

- Reacciones gastrointestinales (ulceraciones, hemorragias, sangrado gastrointestinal, gastritis, colitis, náuseas y vómitos) que pueden reducirse administrada con alimentos.
- Reacciones oculares (depósitos corneales y perturbaciones retinianas, visión borrosa).
- Reacciones hepáticas (hepatitis tóxicas o ictericia).
- Reacciones hematológicas (anemia, agranulocitosis, leuco y trombocitopenia).
- Reacciones de hipersensibilidad (respiratorias agudas, asma, disnea, prurito, urticaria, erupciones alérgicas).
- Reacciones otológicas (sordera).
- Reacciones del sistema nervioso central, cefaleas, mareos.
- Reacciones cardiovasculares (hipertensión) y renales (hematuria).

Está contraindicado en niños, en el embarazo y en la lactancia, en pacientes con problemas gastrointestinales o hepáticos y en alérgicos a salicilatos, en personas con trastornos psíquicos, epilepsia o parkinson.

### **\*Presentaciones farmacéuticas y posología.**

La Indometacina se presenta para su uso oral en forma de cápsulas que contienen 25, 50 ó 75 mg de principio activo, en forma de liberación sostenida con dosis de 75 mg y en

suspensión oral con dosis de 25 mg. También se administra por vía rectal en forma de supositorios.

La dosis inicial es 25 mg, dos o tres veces al día, y puede aumentarse en 25 ó 50 mg con intervalos semanales, hasta alcanzar la dosis total diaria de 150 a 200 mg. La mayoría de los pacientes responden a los 4-6 días del inicio del tratamiento. Debe suministrarse junto con comida o un vaso de leche, disminuyendo así la sintomatología gástrica.

### III.1.1.2. TETRACICLINA CLORHIDRATO

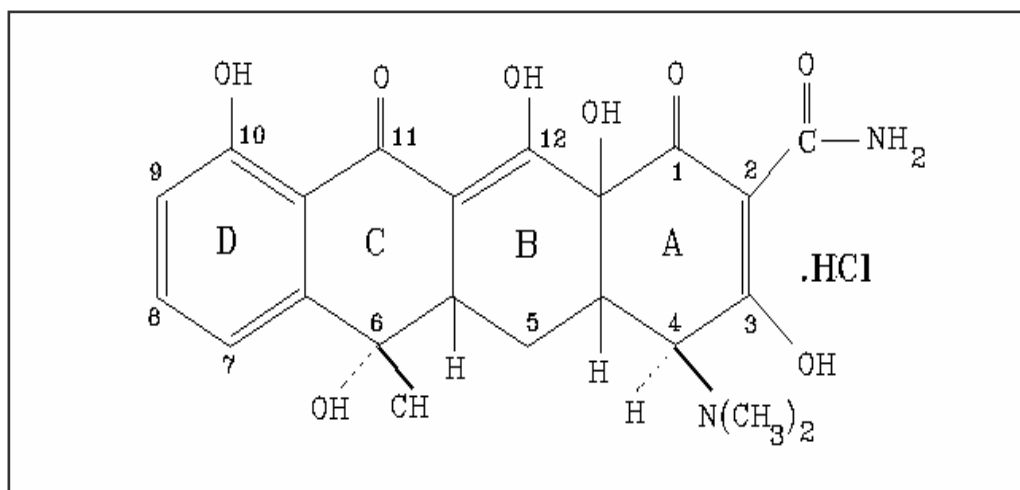
#### \* Desarrollo histórico.

El desarrollo del grupo de antibióticos que conforman las Tetraciclinas fue el resultado de una investigación sistemática sobre muestras de tierra con el fin de encontrar microorganismos productores de antibióticos; el primero de todos ellos, la Tetraciclina Clorhidrato (TC ·HCl), fue introducido en terapéutica en 1948, siendo elaborada de forma natural por *Streptomyces aureofaciens*.

Poco después de su desarrollo se observó que eran efectivas contra *Rickettsias*, varias bacterias grampositivas, gramnegativas y *Chlamydias*, de ahí, su nombre de antibióticos de "amplio espectro" (Goodman & Gilman, 1991).

#### \* Características Físico-Químicas.

La Tetraciclina Clorhidrato es un derivado de la naftacenecarboxamida, contiene no menos del 95,0 % y no más del equivalente al 100,5 % de clorhidrato de (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a,-ahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,1dioxonaftaceno -2-carboxamida, calculado con respecto a sustancia seca., Fig. 4.



**Fig. 4:** Molécula de Tetraciclina Clorhidrato.

Es un polvo cristalino amarillo e inodoro, moderadamente higroscópico, estable al aire pero que al exponerlo a la luz solar en aire húmedo se oscurece (Real Farmacopea Española, 1999).

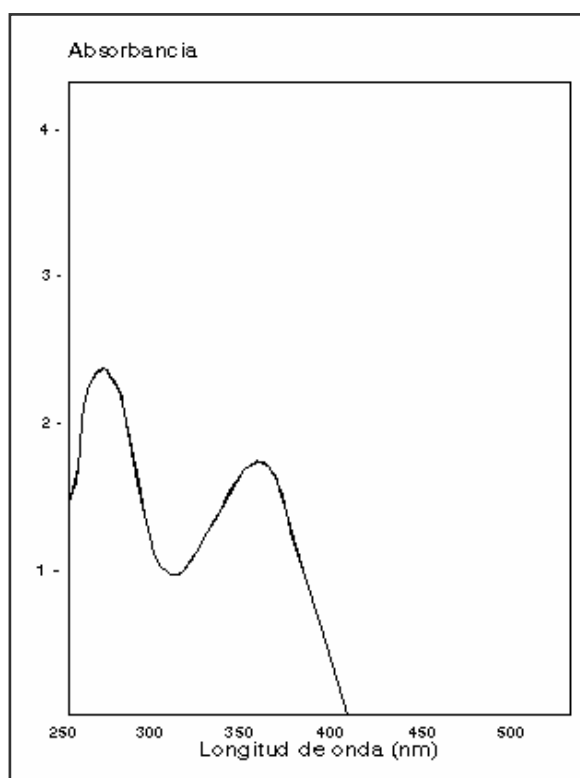
Su potencia se ve afectada en solución a pH menor a 2 y se degrada rápidamente en solución de hidróxidos alcalinos. Es soluble en agua (1:10), poco soluble en alcohol (1:100),

soluble en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos, prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Las disoluciones en medio acuoso se enturbian en reposo, por precipitación de la Tetraciclina al sufrir hidrólisis (Remington, 1985).

Su identificación, valoración y ensayos vienen descritos en las distintas farmacopeas, especificando de forma límite su contenido máximo en 4-epianhidrotetraciclina, principal producto de degradación, debido a su toxicidad.

Debe conservarse en recipiente estéril, hermético, con cierre inviolable, y protegido de la luz.

Su espectro ultravioleta-visible en ácido clorhídrico 0,1N (figura 5.), presenta dos máximos de absorbancia a 269 y 356 nm (Clarke's, 1986); se han podido observar modificaciones en dicha señal de absorbancia en sus productos mayoritarios de degradación 4-epitetraciclina, anhidrotetraciclina y 4-anhidrotetraciclina (Regosz & Zuk, 1980), como se muestra el capítulo de desarrollo y validación de métodos analíticos, en la parte práctica de la memoria.



**Fig. 5:** Espectrofotometría UV-visible.

Su comportamiento térmico tras su estudio práctico por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) muestra un pico exotérmico entre 235 y 240°C , Fig. 6. Su punto de fusión fue determinado experimentalmente (Büchi Melting point B-540) obteniéndose un valor entre 230-235°C.



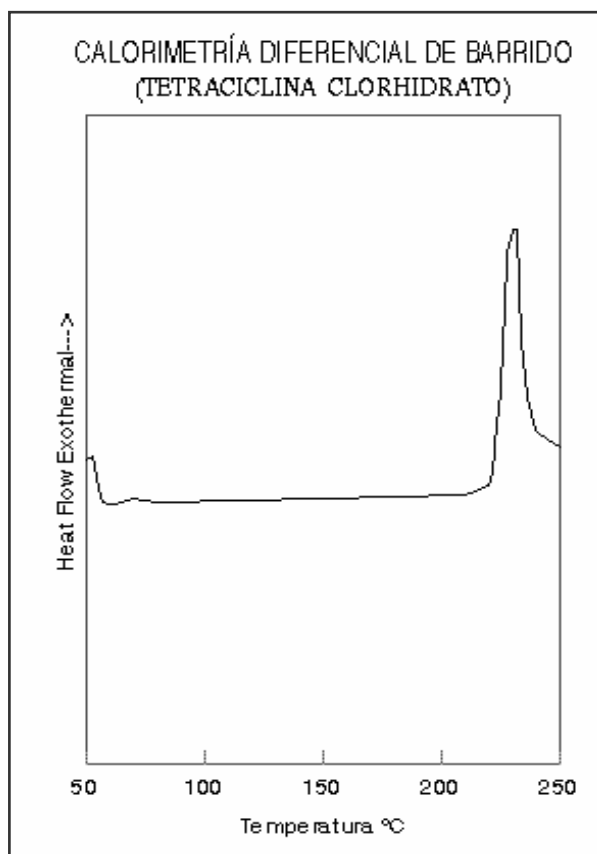


Fig. 6: Calorimetría diferencial de barrido, TC ·HCl.

**\* Acciones farmacológicas.**

Las Tetraciclinas poseen un amplio rango de actividad antimicrobiana siendo su principal acción la bacteriostática, solo son afectados los microorganismos que se multiplican; considerándose sensibles aquellas cepas que son inhibidas por 2 µg/ml o menos de una Tetraciclina (Goodman & Gilman, 1991).

Las Tetraciclinas inhiben la síntesis proteica de las bacterias, siendo su lugar de acción el ribosoma bacteriano. Una vez que penetran en la célula bacteriana se unen a la unidad 30S del ribosoma bacteriano e impiden el acceso del aminoacil RNAt al lugar aceptante del complejo RNAm-ribosomal. Esto evita el agregado de aminoácidos a las cadenas peptídicas en formación.

Las Tetraciclinas son efectivas contra bacterias grampositivas (*Staph. pyrogenes*, *Staph. epidermidis*, *Strep. pyrogenes*, *Strep. viridans*, *Strep. faecalis* (enterococos), estreptococos anaerobios, *d. pneumoniae*, *E. anthracis*, *Cl. tetani*, *Cl. perfringens*, y *Listeria monocytogenes*), bacterias gramnegativas (*Esch. coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella-Enterobacter*), y contra algunos microorganismos que son resistentes a agentes que ejercen

sus efectos sobre la pared de la célula bacteriana, como *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y amebas (Remington, 1991).

La aparición de resistencias a las Tetraciclinas es un fenómeno gradual y aunque no tan rápida, es semejante a la de las penicilinas. Los microorganismos resistentes a una Tetraciclina exhiben a menudo resistencia a otras. Esta resistencia está mediada por plásmidos y es un rasgo inducible; es decir, las bacterias sólo se hacen resistentes después de la exposición al fármaco. Se ha identificado un número de determinantes transferibles de resistencia y detectado al menos dos mecanismos de resistencia. Muchos microorganismos resistentes exhiben una reducción del acúmulo del fármaco como consecuencia de una disminución del flujo del antibiótico o de la adquisición de una vía de eliminación con gasto de energía; o por una disminución del efecto de la Tetraciclina sobre el ribosoma bacteriano.

#### **\* Características farmacocinéticas.**

La mayor parte de las Tetraciclinas se absorben por vía oral de forma incompleta. El porcentaje de absorción de una dosis oral (con el estómago vacío) es de un 30% en el caso de la Clortetraciclina, de un 50 % para la Oxitetraciclina, aumentando hasta un 95-100% en Tetraciclinas modernas como la Domicilina o la Minociclina (Goodman & Gilman, 1991).

Las Tetraciclinas forman complejos con iones metálicos bivalentes y trivalentes, de modo que los antiácidos a base de Ca, Mg y Al, así como preparados de hierro, comprometen mucho su absorción. Si es posible, debe suspenderse el tratamiento con dichos medicamentos mientras se esté tratando al paciente con Tetraciclinas o bien, no debe hacerse en la hora previa o consecutiva a la ingestión de Tetraciclinas. Los alimentos, en especial productos lácteos y ricos en calcio dificultan su absorción oral. Los preparados con fósforo la mejoran en parte porque aumentan la eliminación de calcio.

La biodisponibilidad oral está entre el 30 y 95%, todas se unen en mayor o menor medida a proteínas plasmáticas (30-90%). No existe correlación entre la unión a proteínas y el volumen de distribución (0,5-1,28 ml/g) o la vida media; ésta varía de 8 a 18 horas.

La excreción renal es la vía principal de eliminación, salvo con la Clortetraciclina y la Doxiciclina que se metabolizan y/o se eliminan con las heces de forma preferente.

Las Tetraciclinas penetran bien en los tejidos y líquidos corporales, sin embargo. Las concentraciones alcanzadas en líquido cefaloraquídeo son hasta 1/50 ó 1/10 las alcanzadas a nivel plasmático tras la administración oral, llegando a ser más altas por vía intravenosa.

Las Tetraciclinas se excretan con la bilis y en su mayor parte se reabsorben en el intestino, pero incluso cuando se administran por vía intravenosa son capaces de alterar la flora intestinal.

**\* Interacciones medicamentosas.**

La administración conjunta por vía oral con productos con cationes divalentes o trivalentes como pueden ser los antiácidos (hidróxidos y carbonatos de aluminio, magnesio, calcio o bismuto), preparados de hierro, sales de zinc, puede dar lugar a una reducción en la absorción de Tetraciclinas por formación de quelatos, complejos no absorbibles a nivel gastrointestinal. Además estos cationes pueden modificar el pH gástrico y con ello modificar la solubilidad de las Tetraciclinas y por tanto su absorción (Stockley, I.H., 1996).

En el caso de las sales de hierro, deben administrarse 3 horas antes o 2 después de la ingesta de Tetraciclinas; siendo suficiente una hora antes y 2 horas después en el caso de productos con alto contenido en cationes (C.G.C.O.F., 1989).

Las Tetraciclinas pueden antagonizar el efecto bactericida de las penicilinas, debido a que las penicilinas actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana en el momento de la división, precisan, para actuar eficazmente, de la rápida multiplicación bacteriana. Las Tetraciclinas antagonizan dicho efecto al impedir la multiplicación ya que inhiben la síntesis proteica. Esta interacción sólo tiene interés clínico en situaciones donde es necesario un rápido efecto bactericida, tal como una meningitis neumocócica. En estos casos se debe calcular la dosis adecuada de cada fármaco y administrar la penicilina una hora antes que la Tetraciclina (C.G.C.O.F., 1989).

Las Tetraciclinas pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes orales con riesgo de producir hemorragias (C.G.C.O.F., 1989).

La administración conjunta de Tetraciclinas con sales de litio, como antimaniaco, puede producir una reducción de su eliminación y un peligro de intoxicación y alteraciones psicológicas. También pueden dar lugar a una pérdida de eficacia de agentes anticonceptivos con el riesgo de embarazo (C.G.C.O.F., 1989).

**\* Efectos tóxicos.**

Las Tetraciclinas producen una cantidad de efectos adversos a distintos niveles que se describen a continuación (Goodman & Gilman, 1991; Remington, 1991):

- *Gastrointestinal*: Es común que se produzca una irritación local, incluso a nivel de la boca y partes superiores del tracto digestivo; así como una alteración de la flora intestinal, que se manifiesta con pirosis, malestar epigástrico, náuseas, vómitos y raros casos de ulceración esofágica, incluso pueden producir colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.

Debido a que se trata de un antibiótico de amplio espectro, puede producir una alteración importante de la ecología microbiana, y producir sobreinfecciones; la más común

es la *candidiasis*. La enteritis estafilocócica es frecuente en niños. El efecto más común de la sobre infección es la diarrea.

- **Fototoxicidad:** En un menor grado, provoca reacciones cutáneas en pacientes tratados expuestos a la luz solar, pudiéndose desarrollar onicólisis y pigmentación de las uñas.

- **Hepatotoxicidad:** En 1951, Lepper observó toxicidad hepática causada por Tetraciclinas al administrar elevadas dosis orales, mayores a 1 g/día y en especial si se administraba por vía intravenosa. Las embarazadas parecen tener una susceptibilidad particular al daño hepático. Puede llegar a ser irreversible.

- **Toxicidad renal:** No afectan a la función normal de los riñones, sin embargo, agravan la insuficiencia renal preexistente, lo cual puede producir una azoemia extrema, pero sin oliguria. La azoemia puede también producirse por interacción con diuréticos.

- **Toxicidad sobre tejidos calcificados:** Los niños que reciben tratamientos prolongados o breves con Tetraciclinas suelen desarrollar una coloración marrón del esmalte de los dientes, siendo mayor el riesgo irreversible del efecto indeseable cuanto menor sea el paciente, recién nacidos y lactantes antes de la primera dentición, así como entre los 2 meses y 5 años de edad, y cuanto mayor sea la dosis, no siendo tan importante la duración del tratamiento. También compromete de manera reversible el crecimiento óseo.

Es probable que el depósito del fármaco en los dientes y huesos sea debido a la capacidad quelante, con la formación de complejos, con el calcio. La coloración amarillenta pasa a marrón con el tiempo y puede representar un producto de oxidación del antibiótico.

- **Toxicidad cerebral:** Produce abultamiento de las fontanelas en lactantes y cefalea, irritabilidad, visión borrosa y edema de la papila, y alteraciones oculares como miopía y diplopía.

- **Efectos sobre el sistema circulatorio:** A menudo produce tromboflebitis después de la administración intravenosa, efecto enfatizado por el dolor que produce su inyección vía intramuscular sin un anestésico local, pudiendo producir alteraciones en la sangre periférica, leucocitosis, linfocitos atípicos y granulocitosis.

- **Hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad aunque raras, pueden producir reacciones cutáneas, erupciones, dermatitis exfoliante, urticaria. El angioedema y la anafilaxia se encuentran dentro de las reacciones más graves. Otros efectos atribuidos a la hipersensibilidad incluyen ardor ocular, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginal, e incluso se ha observado asma.

**\* Usos terapéuticos.**

Las Tetraciclinas se han utilizado de forma extensa para el tratamiento de enfermedades infecciosas y como agregado a la alimentación de animales para favorecer su crecimiento. Ambos usos han producido un aumento en la resistencia bacteriana. A causa de esto y del desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y menos tóxicos se ha reducido su uso.

Sin embargo, estos fármacos son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por *Rickettsia* como la fiebre de las Montañas Rocosas, tifus, fiebre Q; y por *Chlamydia*s como el linfogranuloma venéreo, neumonía, conjuntivitis de inclusión, psitacosis, tracoma, uretritis inespecífica, infecciones endocervicales y rectales.

Las Tetraciclinas son fármacos de primera elección en neumonías producidas por *Mycoplasma* y en enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea. Así como el tratamiento de la sífilis cuando el paciente es alérgico a antibióticos betalactámicos.

Su uso es frecuente en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de enfermedades bacilares como la brucelosis, tularemia, cólera y enfermedades infecciosas cónicas menores.

Se han conseguido buenos resultados en el tratamiento del acné a bajas dosis, al actuar mediante la inhibición de las propionibacterias que residen en los folículos sebáceos y metabolizar los lípidos en los ácidos grasos libres irritantes.

También son eficaces en ciertas enfermedades intestinales como en el caso de la enfermedad de Whipple y en el tratamiento del síndrome del asa ciega.

**\* Presentaciones farmacéuticas y posología.**

Las Tetraciclinas suelen prescribirse para uso oral, pero la mayoría pueden administrarse por vía intravenosa. Es mejor evitar su uso tópico por el riesgo de hipersensibilidad, excepto a nivel ocular; rara vez se dosifican por vía intramuscular.

La dosis oral de Tetraciclina Clorhidrato es de 1 a 2 g diarios para adultos, y de 25 a 50 mg/Kg/día para niños mayores de 8 años, divididas en dos a cuatro tomas. No debe tomarse con leche ni antiácidos que contengan hidróxidos, ni silicatos de Al, Mg, Bi; ni con sales de Hierro y Litio.

La dosis por vía intravenosa en adultos no debe superar los 500 mg a 1 g, repartidos en dos dosis iguales con intervalos de 12 horas; mientras que no debe superar los 2 g por vía intramuscular. La dosis intravenosa recomendada en niños mayores de 8 años es de 10 a 20 mg./Kg./día.

La administración tópica debe reducirse a la aplicación local oftálmica, 1 ó 2 gotas de dos a seis veces al día.

Las formas de dosificación más comunes dependiendo de la vía de administración son (Remington, 1991):

- *Vía oral*: Cápsulas de 100, 250, 500 mg; comprimidos y grageas de 250 y 500 mg; suspensiones para uso pediátrico.
- *Vía intramuscular*: Inyecciones de 100 y 250 mg.
- *Vía intravenosa*: Inyecciones de 250 y 500 mg.
- *Vía tópica*: Ungüento tópico al 3%, solución tópica espentoránea al 0,22%.
- *Vía oftálmica*: Ungüento y suspensión oftálmica al 1%.

### **III.1.2.**

## **EXCIPIENTES**

### **III.1.2.1.**

## **EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA**



**I.2.1.1. COMPUESTO LACTOSA - POVIDONA-CROSPVIDONA.**

\* **Características generales del producto. Descripción y especificaciones.** (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986).

*Ludipress*<sup>®</sup> (LDP), es la denominación comercial del compuesto Lactosa-Povidona-Crospovidona que hemos utilizado como excipiente de compresión directa en nuestro estudio de preformulación, se presenta como un granulado de color blanco, inodoro e insípido. Está elaborado a partir de lactosa monohidratada como excipiente soporte, polivinilpirrolidona soluble como aglutinante (*Kollidon K30*<sup>®</sup>) y polivinilpolipirrolidona insoluble-CL (Crospovidona NF, nombre comercial, *Kollidon CL*<sup>®</sup>) como disgregante. Las especificaciones proporcionadas por el fabricante (BASF Wyandotte Corp.), indican que el contenido es el siguiente.

- Lactosa monohidrato (Ph. Eur.).....  $93,4 \pm 2\%$
- PVP soluble (K=30) (USP).....  $3,2 \pm 0,3\%$
- PVP insoluble (CL) (USP/NF).....  $3,4 \pm 0,3\%$

El contenido en lactosa es determinado por polarimetría, mientras que la PVP soluble se determina fotométricamente y la PVP insoluble, gravimétricamente.

Según las especificaciones del fabricante, el contenido total en agua del producto determinado por el método de *Karl-Fischer* debe ser inferior o igual al 6%.

\* **Propiedades físicas.**

Presenta una baja higroscopicidad incluso en ambientes con elevada humedad relativa (70-80%). En estos casos es cuando la mayor parte de la humedad absorbida corresponde con el agua de hidratación de la lactosa monohidrato.

A partir de las gráficas de higroscopicidad que nos ofrece el fabricante, se observa un marcado incremento en la absorción de agua, cuando se somete el excipiente a humedad relativa ambiental superior al 70-80% durante tres a siete días, como consecuencia de la capacidad de absorción de humedad e hinchamiento de la PVP insoluble (Crospovidona NF), propiedad en virtud de la cual, es utilizada como agente disgregante de comprimidos.

**\* Distribución granulométrica.**

Como orientación se acepta los siguientes valores basados en determinaciones en el proceso de tamizado, utilizando tamices con una luz de malla (L), decreciente según se indica a continuación:

- L < 0,1 mm..... 20%
- 0,1 - 0,2 mm..... 20%
- 0,2 - 0,4 mm..... 55%
- L > 0,4 mm..... 5%

**\* Densidad del producto.**

Los valores de densidad proporcionados por el fabricante, son los siguientes.

- Densidad aparente.....  $500 \pm 50$  g/l
- Densidad de producto compactado.....  $600 \pm 50$  g/l

**\* Estado microbiológico.**

En cuanto al estado microbiológico, determinado por la Federación Internacional Farmacéutica, el LDP tiene la categoría 3:

- Gérmenes/g..... < 1000
- Levaduras y hongos/g..... < 100
- Gérmenes patógenos:
  - *Escherichia coli*
  - *Salmonella sp*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Staphillococcus aureus*..... ausencia
- Otras enterobacterias..... < 100

**\*. Estudio de los componentes del Ludipress.**

- Lactosa monohidratada:

Constituye el excipiente soporte o diluyente principal del LDP. Químicamente se trata de un azúcar compuesto por glucosa y galactosa, cuyo peso molecular es de 360,31 g/mol. Se caracteriza por ser un polvo blanco, inodoro y con sabor dulce.

- PVP soluble (*Kollidon-30*<sup>®</sup>)(Povidona USP):

*Kollidon-30*<sup>®</sup> es la denominación comercial de un tipo de polivinilpirrolidona con un valor de K igual a 30, que le confiere un peso molecular de aproximadamente 40000 g/mol. Se trata de un polímero obtenido a partir del monómero vinilpirrolidona, a través del método denominado "polimerización por radicales", formando una estructura en forma de cadena.

Se solubiliza en agua un 60% y es totalmente soluble en etanol, metanol, ácidos, ésteres, cetonas y otros disolventes orgánicos. Las principales especificaciones de esta sustancia son las siguientes:

- pH en solución (1:20)..... 3,0-7,0
- Humedad..... < 5%
- Residuo de ignición..... < 0,1%
- Plomo..... < 10 ppm.
- Contenido en vinilpirrolidona..... < 0,2%
- Contenido en nitrógeno..... 11,5-12,8%
- Contenido en aldehidos..... < 0,29%

La higroscopicidad es la característica principal de la Povidona y le confiere los usos del producto como aglutinante y disgregante en comprimidos, siendo los valores de humedad relativa ambiental cercanos al 60% lo que eleva considerablemente su higroscopicidad, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer las condiciones de almacenamiento de comprimidos en cuya formulación se halle este producto (Heinz, R. et al., 2000).

- PVP insoluble (*Kollidon-CL*<sup>®</sup>)(Crospovidona):

El componente insoluble de LDP, la polivinilpolipirrolidona insoluble cumple las siguientes especificaciones (Sanroma J.L., 1994):

- Contenido en nitrógeno (%)..... 12,0 - 12,8
- Contenido en agua (K.F.) (%)..... < 5.0
- pH..... 6,0 - 7,5
- Monómeros (%)..... < 0,05
- Cenizas sulfúricas (%)..... < 0,4
- Aldehído (%)..... -
- Metales pesados (ppm)..... < 10
- Hidrazina (ppm.)..... < 1
- Status microbiológico..... cumple

Sus características le confieren según su grado de pureza y granulometría, la propiedad de actuar como disgregante de comprimidos. Presenta una potencia como disgregante superior al carboximetil-almidón sódico, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz y formaldehído-caseína (Baykara,T. et al.,1991).

Presenta una disminución en sus características de compresibilidad por la influencia que ejercen ciertos lubricantes como el Estearato Magnésico (Van der Voort k. et al., 1998).

**III.1.2.1.2. COMPUESTO CELULOSA-LACTOSA.****\* Descripción y características generales.**

El compuesto celulosa-lactosa que hemos utilizado en nuestro estudio como excipiente de compresión directa, recibe denominación comercial de *Cellactose*<sup>®</sup>. Éste se presenta como un polvo granulado de color blanco, inodoro e insípido. *Cellactose*<sup>®</sup> consiste en un 75% de lactosa y un 25 % de celulosa. Ambos componentes se combinan en un proceso de fabricación especial, por el que resulta un solo producto corporeizado en forma granular de tal forma que la celulosa recubre totalmente a la lactosa.

Según las especificaciones proporcionadas por el fabricante (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO KG, 1991), la composición del producto es la siguiente:

- Lactosa monohidrato (Eur. Ph., USP 23/NF, BP, DAB)..... 72-76 %
- Celulosa (Eur. Ph., USP 23/NF, DAB)..... 23-27 %
- Humedad..... 3-5 %

El contenido en lactosa monohidrato puede calcularse por polarimetría, después de filtrar una disolución del producto, y el de celulosa, por métodos gravimétricos.

**\* Prueba de identificación.**

Según ensayos recomendados por el fabricante y las distintas farmacopeas, disolver 20 mg del compuesto celulosa-lactosa en 8 ml de agua y 12 de metanol. Suspender bien y centrifugar. A partir de la disolución sobrenadante, se realiza una cromatografía en capa fina para la identificación de la lactosa. El residuo se redisuelve en reactivo de *Schweizer* para identificar la celulosa.

**\* Criterios de aceptación.**

- *Criterios Físico-Químicos, especificaciones:*

- El pH de una disolución al 10% de *Cellactose*<sup>®</sup> debe oscilar entre 4,0 y 7,5.
- El contenido en agua (según método de *Karl-Fischer*, DAB, 9) no debe superar el 5,5%.
- Los resultados obtenidos mediante análisis polarimétrico del producto deben oscilar entre 39° y 43° (contenido correcto de lactosa monohidrato).
- Cenizas sulfatadas, máximo 0,2%.
- Metales pesados, máximo 1 ppm.

- *Criterios microbiológicos, especificaciones:*

- Recuento de colonias..... máx. 100 / g
- Mohos/levaduras..... < 10 / g
- Gérmenes patógenos..... Ausencia / 25 g
- *Escherichia Coli*..... Ausencia / g

**\* Características físicas.**

**- Higroscopicidad.**

Este producto ofrece valores de higroscopicidad relativamente bajos y muy inferiores a los que se obtienen con celulosa microcristalina, tiene un comportamiento similar al de la lactosa monohidrato pura en este sentido, después de someter las tres sustancias a humedad relativa ambiental creciente. No obstante, y a diferencia de la lactosa monohidrato, se observa un marcado incremento en la higroscopicidad de *Cellactose*<sup>®</sup> para humedad relativa ambiental superior al 65-70%. Este hecho se debe a la capacidad de absorción de agua de su componente celulósico y debe ser tenido en cuenta a la hora de decidir las condiciones de almacenamiento de *Cellactose*<sup>®</sup> o de comprimidos fabricados a partir del mismo.

**- Distribución granulométrica.**

Según las especificaciones del fabricante, se aceptan los siguientes valores:

- < 0,1 mm..... máx. 15%
- < 0,2 mm..... 35 - 50%
- < 0,4 mm..... mín. 95%
- < 0,6 mm..... 100%

**- Densidad del producto.**

Según datos obtenidos por el fabricante, los datos resultantes son los siguientes.

- Densidad aparente de vertido.....  $380 \pm 30$  g / l
- Densidad aparente golpeada.....  $440 \pm 30$  g / l
- Índice de Haussner..... 1,16

**- Especificaciones de ángulo de reposo.**

Como valor señalado por el fabricante, se admite un valor máximo de ángulo de reposo de 35°.

**\* Utilización del compuesto celulosa-lactosa como excipiente de compresión directa.**

En estudios realizados por Garr y colaboradores en 1991 que analizaron las características de compresión de *Cellactose*<sup>®</sup> en comparación con un tipo de lactosa de compresión directa (Lactosa-EP) y una mezcla de celulosa microcristalina (75%) y fosfato cálcico dihidratado (25%) (*Emcompress*<sup>®</sup>). Se observó que, tanto *Cellactose*<sup>®</sup> como *Emcompress*<sup>®</sup>, presentan una mayor sensibilidad a los pequeños cambios de fuerza de compresión originándose una mayor variabilidad en cuanto a la dureza que cuando se usa lactosa. No obstante, sí se observó que *Cellactose*<sup>®</sup> es menos sensible a los cambios de velocidad de compresión en función de los valores de dureza obtenidos, en comparación con *Emcompress*<sup>®</sup>. Ello puede ser debido a que el componente celulósico de éste, propicia una preponderancia de la deformación plástica dentro de los mecanismos de consolidación, cosa que no sucede con *Cellactose*<sup>®</sup> (Casalderrey, M., 2000).

Belda y Mielck (1996), realizaron un estudio sobre las características de compresión del *Cellactose*<sup>®</sup> respecto a mezclas en la misma proporción de celulosa microcristalina y lactosas de compresión directa que existen en el mercado. Esta combinación reúne las buenas propiedades de fluidez y solubilidad de la lactosa, y la capacidad de absorber agua y acción disgregante, de la celulosa, con las adecuadas características de compactibilidad de la mezcla, aunque presenta una menor compresibilidad. Esto confiere a la mezcla posterior con las sustancias activas una mejor fluidez y compactibilidad, así como comprimidos con una adecuada dureza .

### III.1.2.1.3. CELULOSA MICROCRISTALINA.

De nombre comercial, *Avicel PH 102*<sup>®</sup>, corresponde un derivado de celulosa, celulosa microcristalina, procedente del proceso de hidrólisis controlada de la fibra de las plantas, es purificada por filtración después de la despolimerización parcial de la celulosa (Handbook of Pharmaceutical excipients, 1986).

#### \* Descripción.

Polvo blanco o casi blanco, fino o granuloso, inodoro e insípido; con buenas características de flujo, sin impurezas. Su contenido en celulosa no debe ser inferior al 97%, ni superior al 102 % . Su punto de fusión es de 260-270°C.

#### \* Especificaciones. (Lerk C.F., 1979)

##### - Propiedades físicas.

- pH (suspensión 12,5%)..... 5,5 - 7,0 %
- pérdida por desecación..... < 5 %
- metales pesados..... < 10 ppm
- test almidón y dextrinas..... negativo
- residuo de ignición..... < 0,05
- cenizas sulfúricas..... < 0,1 %
- impurezas orgánicas..... negativo
- humedad..... 5,0 %

##### - Especificaciones microbiológicas.

- Recuento total de aerobios (gram)..... máx. 100
- Recuento total de levaduras/hongos..... máx. 20
- *Pseudomonas aeruginosa* (10 g de muestra)... ausencia
- *Escherichia Coli* (10 g de muestra)..... ausencia
- *Staphilococcus aureus*..... ausencia
- *Salmonella sp*..... ausencia

##### · Solubilidad.

Insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayor parte de disolventes orgánicos, acetona, tolueno, etanol absoluto. Poco soluble en solución de hidróxido sódico (1:20).



**- Densidad.**

La densidad media de todas las posibles celulosas microcristalinas comercializadas, es la siguiente.

- Densidad aparente..... 0,28 g/cm
- Densidad de producto compactado..... 0,43 g/cm

**· Tamaño de partícula.**

Dentro de los diferentes tipos de celulosa microcristalina, el *Avicel PH 102*<sup>®</sup>, es la más usada considerando sus buenas propiedades para la compresión directa que le proporciona su tamaño de partícula. Las especificaciones del fabricante indican que:

- Menos del 8 %, queda retenido en tamiz de luz de malla 60.
- Menos del 45 %, queda retenido en tamiz de luz de malla 200.
- Tamaño de partícula, 100 µm.

**· Estabilidad y condiciones de almacenamiento.**

El *Avicel PH 102*<sup>®</sup> es químicamente estable y se debe almacenar en recipiente hermético ya que se trata de un producto con cierta higroscopicidad.

**· Características farmacotécnicas.**

- El *Avicel PH 102*<sup>®</sup> proporciona elevada dureza a los comprimidos, sin la necesidad de aplicar fuerzas de compresión elevadas.
- Presenta cierta susceptibilidad a los lubricantes (Lahdenpa E., 1997).
- Se obtienen valores bajos de friabilidad.
- Gran estabilidad.
- Excelente fluidez, velocidad de deslizamiento.

Dependiendo del tipo de efecto que queramos obtener, disgregante, deslizante, antiadherente, granulación húmeda, compresión directa, las concentraciones usadas oscilan entre un 5 a un 25%. Sin embargo, puede utilizarse como diluyente, sin ningún tipo de límite de concentración. Distintas publicaciones indican que puede ser utilizado en concentraciones cercanas al 90%, manteniendo todas sus propiedades farmacotécnicas.

**\* Importancia de la celulosa microcristalina como excipiente de compresión directa.**

El éxito de la compresión directa depende de la elección adecuada de los excipientes que se van a utilizar, estos deben poseer una serie de cualidades, entre otras, una buena fluidez y una cohesibilidad adecuada. La celulosa microcristalina posee unas propiedades, que permite conseguir comprimidos con una elevada dureza con unos tiempos de disgregación inusualmente bajos.

La fluidez de ciertas formulaciones, con celulosa microcristalina con excipiente mayoritario, podía ser afectada por otros componentes de la formulación, así como por la naturaleza del principio activo. Se ha estudiado que la incorporación de *Avicel PH 102®* a la formulación, viene a corregir esta deficiencia (Enezian E., 1972).

M. Celik y col. (1996), han estudiado la compactación de mezclas binarias de principios activos con pobres características intrínsecas de compactación y con distinta estructura cristalina, y por lo tanto, tamaño de partícula, y celulosa microcristalina. Llego a la conclusión de que se produce una mejoría en la compactabilidad de la mezcla, respecto a la capacidad de compactación intrínseca de la droga, y que dicha mejora es proporcional a la cantidad de celulosa microcristalina en la mezcla.

Al mismo tiempo, en estudios comparativos con otros tipos de celulosa microcristalina, se han podido extraer otras serie de ventajas (Pesonen, T., 1990).

- Las partículas que lo constituyen son más uniformes y esféricas, característica que influye positivamente en su fluidez.
- La uniformidad de contenido y de masa de los comprimidos a lo largo de la producción, sufre menores variaciones en los valores de desviación estándar obtenidos a distintos tiempos.
- Se obtienen valores de compresibilidad adecuados utilizando menor fuerza de compresión. Si bien, la adición de un lubricante (un 2% de Estearato Magnésico) a la formulación, produce un descenso considerable, en torno al 35%, en sus valores de compresibilidad (Robert O. et al., 1989).
- Los estudios realizados no señalan una diferencia significativa en la velocidad de disolución, al usar uno u otro tipo de celulosa microcristalina.
- Se obtienen menores tiempos de disgregación.

### **III.1.2.2.**

**SUPERDISGREGANTE: ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO**

## ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO.

La sal sódica derivada del almidón de patata, el **glicolato sódico del almidón**, de nombre comercial *Explotab*<sup>®</sup> se ha utilizado como superdisgregante en el desarrollo galénico realizado. Éste derivado del almidón de patata es muy utilizado en la industria farmacéutica en la fabricación de comprimidos por compresión directa, se usa en unas concentraciones del 2-10%. Su fórmula estructural es la siguiente, Fig. 7.

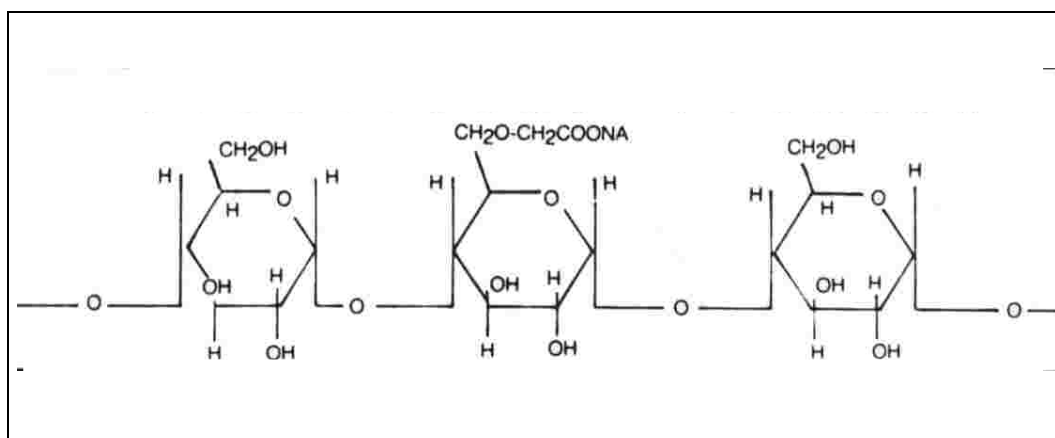


Fig. 7: Fórmula estructural del Almidón Glicolato Sódico.

El almidón de patata está constituido por moléculas alternas de amilosa y amilopectina en una proporción 20:80. El peso molecular del *Explotab*, por lo tanto, será el de sus componentes en su porcentaje correspondiente. En concreto, según datos del fabricante (Edward Mendell Co. Inc.), su peso molecular oscila entre 500.000 y 1.000.000 (g/mol).

### \* Descripción.

Se trata de un granulado esférico u ovalado de 30-100 µm de diámetro de partícula, blanco, inodoro, insípido, con adecuadas características de flujo, que contiene además un pequeño porcentaje de partículas semi-esféricas con un diámetro entre 10-35 µm.

Su punto de ebullición está cercano a los 200°C.

Su viscosidad, determinada con un viscosímetro tipo BROOKFIELD<sup>®</sup>, Modelo LVF a 30 rpm; para una dispersión al 2%, presenta un valor máximo de 100 cps.

**\* Especificaciones analíticas.**

- pH..... 5,5-7,5
- Pérdida por secado..... < 10%
- Cenizas..... máx del 15%
- Metales pesados..... < 10 ppm
- ClNa..... <10%
- Límite microbiano
  - *Salmonella sp*
  - *E. Coli*..... ausencia

**\* Distribución granulométrica.**

Según datos del fabricante, todas las partículas que constituyen el superdisgregante *Explotab*, deben pasar a través de un tamiz de luz de malla (L) 140 (105  $\mu\text{m}$ ), son válidos los valores obtenidos en el proceso de tamizado, utilizando tamices de malla decreciente, según se indica.

- L < 44  $\mu\text{m}$ ..... 71,0%
- 44-74  $\mu\text{m}$ ..... 26,0%
- 74-149  $\mu\text{m}$ ..... 3,0%

El diámetro medio es de partícula 42  $\mu\text{m}$ .

**\* Densidad del producto.**

Las densidades proporcionadas por el fabricante son las siguientes.

- Densidad aparente..... 0,794-0,850 g/cm<sup>3</sup>
- Densidad de producto compactado..... 1,000 g/cm<sup>3</sup>

**\* Grado de humedad y higroscopicidad.**

El contenido de agua del *Explotab*<sup>®</sup> debe de estar comprendido entre 1,2-3,12%, siendo variable su porcentaje de humedad de equilibrio a 25°C, dependiendo del valor de humedad relativa. Se observa un marcado crecimiento de su contenido en agua, cuando se somete a humedad ambiental superior al 70-80%. Esto indica su elevada higroscopicidad, que explicaría su funcionamiento como agente disgregante, al tener una gran capacidad de absorber agua. Su capacidad de hinchamiento en agua es de 300 veces su volumen inicial mientras que el hinchamiento que puede sufrir un grano individualmente es del 700%.

**\* Solubilidad.**

La solubilidad del *Explotab*<sup>®</sup> en general es mínima para distintos solventes. Es insoluble en solventes orgánicos. Al 2% peso/volumen, es dispersado en agua caliente, precipitando de tal forma, que aparece una gruesa capa de sedimento saturado en el fondo del recipiente. Es poco soluble en n-hexano, y algo más soluble en etanol.

**\* Estabilidad y condiciones de almacenamiento.**

El *Explotab* en sí, es estable. No obstante debe almacenarse en material hermético, protegido de variaciones bruscas de temperatura (temperaturas no superiores a 25°C) y humedad (Humedad relativa < 65%), de esta forma, mantiene sus propiedades durante cuatro años. Si no es así, el producto almacenado empezará a tomar un color pardo.

En el producto terminado, si se almacena bajo condiciones drásticas, elevando la temperatura y la humedad por encima de los límites establecidos por el fabricante, se produce un incremento considerable en el tiempo de disgregación de los comprimidos, con la consiguiente disminución en su velocidad de disolución. (Miseta, M. et al., 1993)

Una de las ventajas que presenta el *Explotab*, son sus buenas propiedades farmacotécnicas, proporcionando al comprimido valores adecuados de friabilidad (0,037%) y velocidad de deslizamiento (13 g/s).

**\* Importancia del *Explotab*<sup>®</sup> como disgregante de comprimidos de compresión directa..**

Numerosos estudios de laboratorio, han demostrado la eficacia de estos agentes, en la disgregación y velocidad de disolución de formas sólidas, cuando es incorporado a formulaciones preparadas por compresión directa. Pudiendo llegar a ser un primer paso limitante para la posterior disolución de los comprimidos; y por lo tanto en la biodisponibilidad de las sustancias activas formuladas.

Esta eficacia en la capacidad de disgregación de comprimidos de estos agentes viene condicionada por una serie de factores mecánicos, como su velocidad de hinchamiento o grado de absorción de agua, de factores pasivos e intrínsecos, como su naturaleza (almidón o celulosa), que condiciona su solubilidad, tamaño de partícula, viscosidad, forma, volumen de sedimentación, y de factores extrínsecos como las características de la formulación, fuerza de compresión, etc. (Tsige G.M. et al., 1996; Gissinger D. et al., 1986).

El mecanismo de acción del *Explotab* está basado en aumentar la absorción de agua. Ésta, pasa a través de los poros al interior del comprimido, se reducen las fuerzas de unión entre las partículas. La velocidad con la que el comprimido es capaz de absorber agua, influye directamente en la velocidad de disgregación. Una vez absorbida el agua se produce

un hinchamiento de las partículas y una fragmentación en el interior de la matriz del comprimido. El resultado es una rápida y uniforme disgregación. (Sakr A. et al., 1993)

Estos estudios señalan, que los mejores resultados se han obtenido usando proporciones de disgregante del 2 % en la formulación; si bien, se recomienda el estudio de cada formulación por separado. (Bolhuis, G.K. et al., 1997)

Una de las características del *Explotab*<sup>®</sup>, es que no modifica el tamaño de partícula del componente activo siendo además compatible con un amplio espectro de formulaciones.

Por último, cabe destacar su importancia, por ser capaz de compensar los efectos negativos de componentes hidrófobos de las formulaciones, ya sea la propia sustancia activa, como ocurre en el caso del Paracetamol (Wan L.S.C. et al., 1987), Oxazepan (Westeterberg M. et al., 1993), Prednisona (Ferrari F. et al., 1996); como el lubricante estearato Mg, utilizado en nuestro estudio, que bloquean el paso de fluidos al interior del comprimido.

### **III.1.2.3.**

**LUBRICANTE: ESTEARATO MAGNÉSICO**



## · ESTEARATO MAGNÉSICO.

Se trata de la sal magnésica del ácido esteárico y se utiliza en el proceso de compresión como lubricante, ya sea en compresión directa como por granulación. Proporciona a la mezcla pulverulenta a comprimir unas características reológicas adecuadas para este proceso. Además tiene propiedades deslizantes y antiadherentes que facilitan la compresión (Ertel, K. D., et al., 1988; Rubinstein M., 1987).

### \* Descripción.

Es un polvo blanco fino que precipitado o molido presenta una baja densidad, de aspecto impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel, con olor y sabor suave pero característicos. Su peso molecular es de 591,3 g/mol.

### \* Especificaciones.

- Densidad.....  $1,08 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$
- Volumen aparente..... 3,0-8,4 ml/g
- Volumen apelmazado..... 2,5-6,2 ml/g
- Punto de ebullición.....  $88,5^\circ\text{C}$
- metales pesados.....  $< 20 \text{ ppm}$
- Humedad..... 3,85%
- cenizas.....  $< 6\%$
- límite microbiológico.
  - total de bacterias.....  $< 1000/\text{g}$
  - *E. Coli*..... negativo

### \* Solubilidad.

Insoluble en agua, alcohol y éter, poco soluble en alcohol caliente y benceno.

- agua ( $25^\circ\text{C}$ )..... 0,040 mg/ml
- alcohol ( $25^\circ\text{C}$ )..... 0,160 mg/ml
- n-hexano ( $25^\circ\text{C}$ )..... 0,018 mg/ml

### \* higroscopicidad.

Debido a su carácter hidrófobo, es despreciable o nula la humedad absorbida del medio ambiente. Este carácter hidrófobo, influye negativamente en la disgregación y velocidad de disolución de los comprimidos.

**\* Superficie específica.**

2,45 - 7,93 cm<sup>2</sup> /g

2,45 - 16,0 cm<sup>2</sup> /g

Presenta dos polímeros, trihidratado y dihidratado, siendo este último más estable, no se polimeriza con facilidad. Se aconseja que su almacenamiento sea en lugar frío y seco, y en recipiente hermético.

**\* Uso del Estearato Magnésico como lubricante.**

Es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 al 2% del total de la mezcla. No debe utilizarse en cantidades mayores al 5%, utilizando siempre la menor concentración posible, ya que, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido y de los gránulos (Johanson M.E. et al., 1985; Merle C. et al., 1979). También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad.

#### **III.1.2.4.**

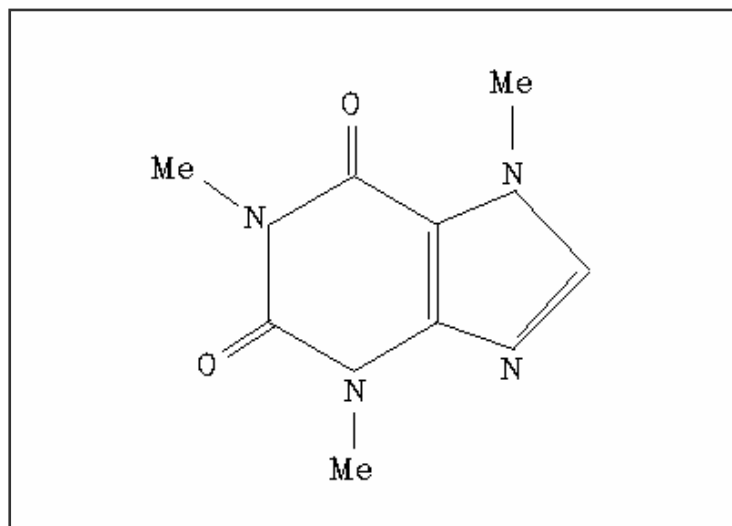
### **AGENTES HIDROTRÓPICOS COMO COADYUVANTES DE LA SOLUBILIDAD**

### III.1.2.4.1. CAFEÍNA.

La Cafeína es la 2,3,6,7-tetrahidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purin-2,6-diona y según los formularios oficiales (USP 23/NF 18, 1995), debe tener una riqueza comprendida entre el 98,5 y el 101,5 %.

#### \* Descripción.

A simple vista se trata de un polvo blanco o agujas blancas por lo general apelmazadas, inodoro y de sabor amargo. Fácilmente sublimable, sus soluciones son límpidas e incoloras, neutras al tornasol; en estado hidratado es eforescente al aire. Pierde toda la humedad a 80°C, al tornarse anhidro. Su punto de fusión es de 234-239°C. Y su fórmula estructural se muestra a continuación (Fig. 8).



**Fig. 8:** Fórmula estructural de la Cafeína.

#### \* Solubilidad.

Es bastante soluble en agua (1g/50 ml) y etanol en caliente (1g/25ml), fácilmente soluble en agua hirviendo (1g/6ml) y cloroformo (1g/6ml), poco soluble en etanol (1g/75ml) y éter (1g/600ml). Se disuelve en disoluciones concentradas de benzoatos o salicilatos alcalinos.

Siendo una base débil, la cafeína no forma sales estables y hasta sus sales de ácidos fuertes como el clorhidrato y el bromhidrato, se hidrolizan con facilidad en agua. Su solubilidad en agua aumenta en presencia de ácidos orgánicos y en forma de sales como benzoatos o salicilatos.

Según las especificaciones propias de este producto debe poseer un contenido en metales pesados inferior a 20 ppm y una pérdida por desecación, después de calentamiento a 100-105°C durante una hora, sobre un gramo de muestra que no debe ser superior al 0,5%.

**\* Importancia de la Cafeína en la formulación.**

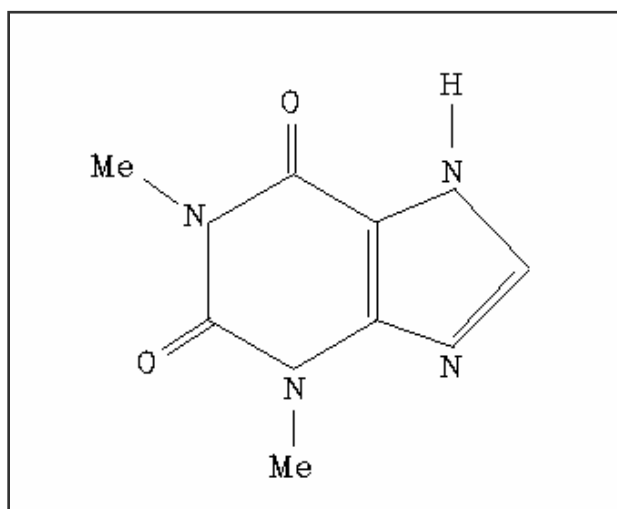
La Cafeína se incluye en nuestra formulación como agente hidrotrópico en una concentración del 6% de la masa total de nuestros comprimidos, con el fin de poder modificar, en nuestro caso aumentar, la hidrosolubilidad de nuestros principios activos.

### III.1.2.4.2.TEOFILINA.

La Teofilina es la 2,3,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-1*H*-purín-2,6-diona, y según las farmacopeas oficiales, su riqueza está comprendida entre el 99,0 y el 101,0%, calculado con respecto a sustancia desecada (USP 23/NF 18, 1995).

#### **\* Descripción.**

Se trata de un polvo cristalino, blanco, inodoro, con sabor amargo, estable al aire. Es una base más débil que la Cafeína, difícilmente forma sus sales aún con ácidos fuertes; pero más ácida que ella, se disuelve fácilmente en agua amoniacal. Su solución saturada es transparente, neutra o levemente ácida frente al tornasol. Su punto de fusión, es de 270-274°C. Su fórmula estructural se muestra en la figura 9.



**Fig. 9:** Fórmula estructural de la Teofilina.

#### **\* Solubilidad.**

Es poco soluble en agua (1g/200ml) y cloroformo, muy poco soluble en éter y bastante soluble en etanol (1g/80ml). Se disuelve en disoluciones de hidróxidos alcalinos, en amoníaco y en ácidos minerales.

Su contenido en agua, para su estado hidratado, es de un 8-9,5%. Su pérdida por desecación a 100-105°C, sobre un gramo de muestra debe ser inferior al 0,5% de su peso, y su contenido en metales pesados, menor a 20 ppm.

**\* Importancia de la Teofilina en la formulación.**

Como agente hidrotrópico, al igual que la Cafeína, se incorpora a las formulaciones tipo de los distintos excipientes de compresión directa de nuestro estudio, constituyendo el 6% del total de la mezcla para comprimir, de nuestras formulaciones objeto de estudio.

**III.1.2.5.**

**CICLODEXTRINAS**



### III.1.2.5.1. CONCEPTOS GENERALES DE LAS CICLODEXTRINAS.

#### \* Desarrollo histórico.

El primer trabajo sobre el aislamiento de un producto reconocible como ciclodextrina fue realizado en 1891 por Villiers, quien aisló una pequeña cantidad de sustancia cristalina de un medio de cultivo de *Bacillus amylobacter*, que contenía almidón. Este compuesto fue conocido como amilosina, por su semejanza con la celulosa.

Entre 1903 y 1911, Schardinger consiguió aislar el bacilo productor de la enzima responsable de la transformación del almidón en ciclodextrina; se trataba del *Bacillus macerans*, se definió por primera vez a las ciclodextrinas como una mezcla de dos oligosacáridos y describiéndose su preparación y aislamiento.

Posteriormente, Pringsheim descubre el poder acomplejante de estas sustancias, su aptitud para formar compuestos de inclusión con diversas moléculas, modificando sus características físico-químicas, solubilidad y estabilidad (Moyano Mendez J.R. et al., 1995).

En el capítulo II, donde se mencionan los distintos métodos para mejorar la solubilidad de las drogas, se desarrollan ampliamente las técnicas actuales de caracterización y preparación de estos compuestos de inclusión.

#### \* Usos de las ciclodextrinas.

Además de su utilización en la formulación de distintos principios activos, las ciclodextrinas se han utilizado con otras aplicaciones.

Se utilizan polímeros de ciclodextrinas en analítica como fases estacionarias quirales propiamente dichas y como aditivos a la fase móvil, en separaciones cromatográficas (Ameyibor and Stewart, 1998; Gonzalez I. et al., 1996).

Las ciclodextrinas pueden utilizarse como enzimas artificiales, aumentando la velocidad de hidrólisis alcalina de ésteres y amidas en reacciones bioquímicas. Se ha demostrado que el mecanismo de reacción de hidrólisis en presencia de ciclodextrinas se asemeja mucho al de la Quimiotripsina (Valcavi U., 1993). También actúan unidas a coenzimas o a algún grupo químico que forma parte de ellas, como ocurre con el aminoácido Histidina, en el que la ciclodextrina se une a su grupo imidazolo. Además es capaz de unirse al grupo nicotilamida de la coenzima Oxido-reductasa (NADH, NADPH) y a la Adenina o Flavina que interviene en la coenzima Flavina-adenina dinucleótido (FAD).

Es presumible pensar que las ciclodextrinas puedan interaccionar favorablemente con proteínas evitando su dimerización y formación de agregados insolubles en solución acuosa, liofilizados y preparaciones de uso expentoráneo, que disminuyen la potencia y aumentan la

turbidez de las preparaciones inyectables al ser reconstituidas. Este fenómeno es común en ciertas proteínas como la Estreptoquinasa y Uroquinasa, en hormonas del crecimiento, siendo especialmente importante este problema en el caso de la Insulina. Pequeñas cantidades de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (0,5-5,0%) son suficientes para bloquear la formación de estos agregados proteicos. Presumiblemente los aminoácidos expuestos en la superficie de las proteínas se acomodan en gran parte en el interior de la cavidad de la ciclodextrina. La posterior dilución y disociación del complejo ciclodextrina-proteína en la sangre, asegura que éstas no interfieran en la actividad biológica de estos productos (Stern Warren C., 1989).

Se ha estudiado el efecto y comportamiento de los derivados sustituidos de las ciclodextrinas naturales, en especial de la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, en formulaciones parenterales, frente a las proteínas plasmáticas cuando se administran en forma de complejo de inclusión con distintos fármacos (Brewster M.E., 1991). Se seleccionaron distintos antiinflamatorios no esteroídicos como el Diflunisal, por su elevada unión a proteínas plasmáticas; calculando distintos parámetros acerca del transporte de lípidos y de los niveles de colesterol plasmático, se observó un antagonismo competitivo entre el principio activo y las proteínas plasmáticas por la cavidad interna de la ciclodextrina, lo que modifica las características farmacocinéticas del fármaco, afectando a su biodisponibilidad y su posterior eliminación (Evangelos E.S. et al., 1994).

En cuanto a su uso formando complejos de inclusión con sustancias activas, su principal acción es la de incrementar la biodisponibilidad oral del fármaco, como consecuencia de un aumento en su solubilidad. En especial, destaca su utilidad con principios activos poco solubles como el Piroxicam o Ibuprofeno (Bettini R. et al., 1992) que debido a la disolución incompleta del principio activo a nivel gastrointestinal, no son totalmente absorbidos o lo hacen de forma variable.

Esta mejora en la biodisponibilidad también es debida a un aumento en la estabilidad de los principios activos, ya que su unión a la ciclodextrina forma complejos más estables ante la posible degradación del fármaco debido a reacciones bioquímicas que sufren en el organismo una vez ingeridas, o en el almacenamiento, o debido a la su exposición a condiciones adversas, evitando la fotodegradación como en el caso de la Fenotiazida o aumentando la resistencia frente al calor como con el Metronidazol (Mollgaard F. et al, 1984) y la Prostaglandina  $F_2$  (Uekama K. et al., 1992). También son activas frente a reacciones de oxidación como con la Epinefrina, la vitamina  $D_3$  (Szejtli J. et al., 1980) o la vitamina A (Szejtli J. et al., 1980) o frente a reacciones de hidrólisis, como en el caso de la Aspirina (Choudhry S. et al., 1993) y la Digoxina (Uekama K. et al., 1982), sobre reacciones

de hidratación de ciertas prostaglandinas (Uekama K. et al., 1992). También nos permiten la inclusión de aromas (Matsuda M. et al., 1991).

Los efectos de las ciclodextrinas sobre la biodisponibilidad del fármaco, y otras ventajas que producen se pueden explicar atendiendo a la vía de administración y forma de dosificación (Stern Warren C., 1989):

#### **· Formulaciones orales.**

El aumento en la solubilidad de ciertos fármacos, conlleva una disminución en la irritabilidad de estos fármacos sobre la mucosa gastrointestinal, ya que la irritabilidad es debida a la interacciones químicas y físicas de las moléculas insolubles del fármaco, como ocurre con muchos antiinflamatorios no esteroídicos como Piroxicam, Aspirina, Ketoprofeno o Diclofenaco (Orienti I. et al., 1991).

Las soluciones formuladas con ciclodextrinas tienen mayor capacidad de liberación del principio activo que las simples suspensiones de los fármacos. Además tienen la capacidad de enmascarar sabores y olores de principios activos como el Cloranfenicol y Nitroglicerina, de vitaminas y de esencias (Matsuda M., 1991).

El uso de ciclodextrinas permite la administración sublingual de compuestos insolubles como los esteroides (Testosterona) (Evangelos E.S. et al., 1994; Pitha J. et al., 1986) y otras sustancias lipofílicas que sólo se podían administrar en inyección.

#### **· Formulaciones inyectables.**

En formulaciones parenterales se prefiere el uso de derivados sustituidos de las ciclodextrinas naturales (HP- $\beta$ -ciclodextrina) debido a su mayor solubilidad, lo que confiere mayor seguridad y menor toxicidad. Tecnológicamente hablando se reduce el volumen del inyectable lo que produce una disminución en el efecto irritante de ciertos solventes orgánicos que pueden contener las formulaciones.

La utilización de ciclodextrinas disminuye los efectos indeseables de ciertos fármacos como los agentes anticancerígenos. Se ha demostrado que estas sustancias producen dolor y flebitis en la zona de inyección.

Se ha observado que el complejo principio activo-ciclodextrina es más fácil de reconstituir en formas extemporáneas (suspensiones) que el principio activo libre, se reduce además la formación de precipitados insolubles y ayuda al mantenimiento de la transparencia de muchas formulaciones como en el caso de las insulinas (Stern Warren C., 1989).

### **· Formulaciones oftálmicas.**

La principal ventaja que aportan las ciclodextrinas utilizadas a través de esta vía de administración es la posibilidad de formar soluciones estériles que presenta mayor capacidad de liberar el principio activo que las suspensiones, aumentando su estabilidad en medio acuoso, lo que evitaría la utilización de formas liofilizadas. El problema viene cuando no es posible la dilución total del fármaco, lo que reduce su posterior liberación.

Distintos estudios demuestran la excelente capacidad de penetración del principio activo en la córnea en el caso de utilizar la HP- $\beta$ -ciclodextrina.

### **· Formulaciones rectales.**

El uso de ciclodextrinas produce un aumento de la hidrófila de los principios activos, y por lo tanto mejora la absorción rectal; también mejora la liberación del principio activo. A modo de ejemplo, nos remitimos a diversos estudios realizados con el 4-etil-bifenililacetato como profármaco y otros casos similares como el observado para el Flurbiprofeno, Diazepam y n-butil-PABA (Moyano Mendez J.R. et al., 1994).

### **· Formulaciones tópicas.**

Al igual que en la administración rectal, por vía percutánea se puede afirmar que, aunque las ciclodextrinas tienden a retardar la penetración a través de la piel, la rápida liberación del principio activo de la forma de dosificación tópica y el aumento de su solubilidad contrarresta la baja permeabilidad del compuesto de inclusión. Incluso puede aumentar la absorción percutánea por modificación en la estructura de distintas capas de la piel.

### **\* Metabolismo y toxicidad de las ciclodextrinas.**

Podemos obtener una serie de conclusiones acerca de la potencia y seguridad del uso de la  $\beta$ -ciclodextrina y su derivado HP- $\beta$ -ciclodextrina (*ENCAPSIN<sup>®</sup> HPB*) en seres humanos, basándonos en los resultados obtenidos a cerca de la posible toxicidad en estudios realizados en animales de investigación (ratas, perros) por la extrapolación de los parámetros de distintos perfiles y modelos utilizados. En este sentido, se ha obtenido información respecto a su variación de peso corporal y de distintos órganos, analítica de la sangre y orina, mortalidad, consumo de comida y agua, posibles fisio-histopatologías (hiperplasia o aumento de la actividad fagocitaria en células mononucleares) en distintos tejidos y órganos corporales (riñones, bazo, hígado, tracto y vejiga urinaria, pelvis renal).

Al mismo tiempo se han realizados estudios a corto y largo plazo, modificando las dosis (dosis crecientes que se corresponden con toxicidad baja, leve, moderada), en forma libre o acomplejando a distintos fármacos, estudiando su potencia y efecto crónico, utilizando distintas vías de administración (oral, parenteral, subcutánea).

Estas modificaciones están asociadas a un aumento de los procesos osmóticos y farmacocinéticos, pudiendo llegar a producir efectos reversibles o irreversibles (JANSSEN BIOTECH, 1992).

En cuanto a su metabolismo y toxicidad en humanos y sus posibles efectos negativos, es importante tener en cuenta la vía de administración y tipo de ciclodextrina (natural o sintética) utilizada:

### **· Vía intravenosa.**

En estudios realizados en voluntarios sanos se prestó especial hincapié, en la posible toxicidad renal debido a la alta concentración hallada en ciertas hormonas como la Tetosterona, la Aldosterona o el Corticol.

El volumen de distribución teórico ( $Vd_{ss} = 14-15 \text{ l}$ ) se corresponde con el obtenido en el fluido extracelular (13-16 l). Esto indica que su distribución tisular está muy limitada, como podría esperarse debido a la naturaleza hidrofílica de la ciclodextrinas.

El aclaramiento renal medio (110-120 ml/min.) es independiente de la dosis. Este valor indica que sufre íntegramente filtración glomerular (125 ml/min.). El aclaramiento renal está en el mismo rango que el aclaramiento de Creatinina lo cual confirma que su eliminación depende en parte de la función renal. Un 80-90% de la cantidad de ciclodextrina administrada es excretada a través del riñón.

Su comportamiento en forma de compuesto de inclusión se puede describir en tres etapas: dilución (hasta un 90%), y competición de los lípidos plasmáticos y de las moléculas huésped del fármaco por las proteínas plasmáticas. Tras su dilución el complejo principio activo- $\beta$ -ciclodextrina se distribuye rápidamente diluyéndose en el plasma y fluidos extracelulares. Sus tiempos medios de eliminación abarcan el rango de 1,2 a 2,0 horas.

La mayor parte de estos fármacos formulados en forma de complejo, presentan libremente una moderada constante de estabilidad ( $500-5.000 \text{ M}^{-1}$ ) y un elevado porcentaje se une a proteínas plasmáticas, sin embargo es mayor la afinidad de estas proteínas y lípidos plasmáticos, como el colesterol, por las moléculas de ciclodextrina, presentando una constante de estabilidad de  $19.000 \text{ M}^{-1}$ .

Casi la totalidad de la Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina sufre excreción renal, sin embargo, no presenta actividad tóxica a este nivel, siendo mínima su capacidad hemolítica, de ahí que se recomienda su uso en formas farmacéuticas parenterales.

La nefrotoxicidad que presenta las ciclodextrinas naturales ( $\beta$ -ciclodextrina) es debida a la formación de complejos insolubles con estas proteínas y lípidos plasmáticos (colesterol) que se acumulan a nivel renal, preferentemente a nivel de la corteza renal, y de la vejiga urinaria. Además se ha podido demostrar que presentan una elevada capacidad hemolítica, produciendo cambios morfológicos en los eritrocitos. Estas diferencias en la seguridad de una y otra ciclodextrina es debida al grado de sustitución de los grupos hidroxipropilo.

A nivel subcutáneo e intramuscular la administración convencional de fármacos se ve limitada por la irritación que produce y la baja tolerancia que presenta, siendo a veces especialmente dolorosa, debido a los cosolventes de la formulación, necesarios para conseguir la solubilización total del principio activo. No se han observado dichos efectos indeseables en formulaciones con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a nivel de la zona de inyección, alcanzando niveles del 90% su excreción por orina en 24 horas en formulaciones subcutáneas.

#### **· Vía oral.**

Ausencia total de toxicidad oral tanto de la  $\beta$ -ciclodextrina natural como del derivado hidroxipropilo (*ENCAPSIN*<sup>®</sup> HPB). Distintos estudios demuestran su buena tolerancia y gran seguridad tanto en forma libre como formando parte de formulaciones orales. Los niveles de concentración remanente tras la administración de dosis crecientes (4-16 g) se mantienen por debajo del límite de detección (<1  $\mu\text{g/ml}$ ), lo que indica su baja absorción a nivel gastrointestinal. Basándonos en las concentraciones halladas en orina, podemos afirmar que se eliminan en gran parte de forma inalterada; y que ésta es independiente de la dosis administrada.

Diversos autores han estudiado la toxicidad de estos oligosacáridos en ratas a nivel de la mucosa nasal, estos efectos perjudiciales fueron monitorizados determinando la liberación total de proteínas y de dos enzimas marcadoras, la enzima lactato deshidrogenasa que forma parte del epitelio nasal, y la fosfatasa alcalina, enzima asociada con la membrana plasmática celular de mamíferos. Los resultados muestran que el grado y la naturaleza de los sustituyentes del anillo de ciclodextrina ( $\text{DM-}\beta\text{-CD} > \text{M-}\beta\text{-CD} > \text{HP-}\beta\text{-CD} > \text{HE-}\beta\text{-CD} > \text{SBE-}\beta\text{-CD}$ ), causan un efecto significativo en la membrana nasal, y como consecuencia potencian su absorción; esta mucotoxicidad podría estar directamente relacionada con la hidrofobicidad del anillo de ciclodextrina (Ramensh K. et al., 1995).

### III.1.2.5.2. $\beta$ -CICLODEXTRINA.

#### \* Descripción.

Es un oligosacárido cíclico cristalino, no higroscópico, prácticamente inodoro, con ligero sabor dulce, derivado de almidón, formado por siete unidades de glucosa unidas por enlaces  $\alpha(1,4)$ . Su peso molecular es de 1135 g/mol. Presenta forma troncocónica a modo de un bucle rígido con una cavidad central cuyo tamaño depende del tipo de ciclodextrina. Su fórmula empírica es  $C_{42}H_{70}O_{35}$ , su fórmula estructural se muestra en la figura 10.

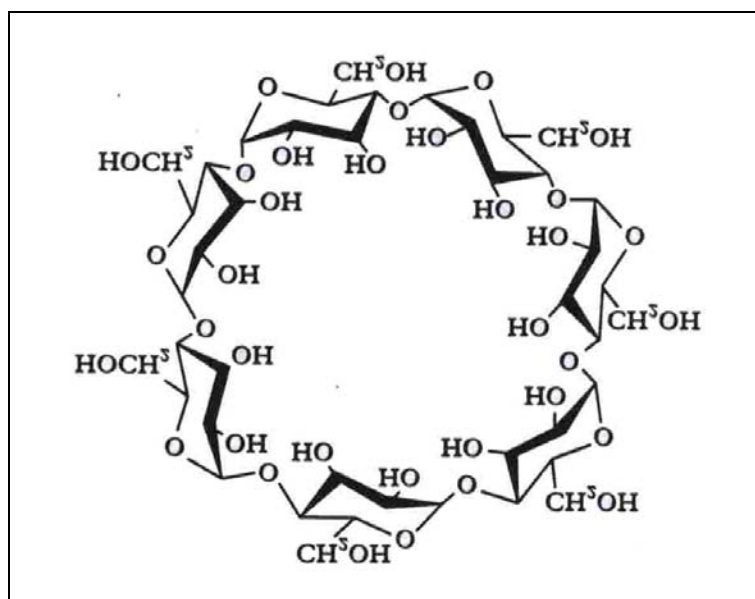


Fig. 10: Fórmula estructural de la  $\beta$ -ciclodextrina.

Su parte exterior presenta naturaleza hidrofílica debido a la particular disposición de grupos hidroxilo primarios en el polo estrecho del cono y de grupos hidroxilo secundarios ( $C_2$  y  $C_3$  de las unidades de glucosa) en el polo opuesto de mayor diámetro, estos últimos, forman puentes de hidrógeno entre sí, lo que también le confiere una gran rigidez a su estructura.

La disposición de átomos de hidrógeno libres ( $C_3$  y  $C_5$  de las unidades de glucosa) y de un anillo de grupos de oxígeno correspondientes a los enlaces glicosídicos es la razón de que la cavidad interior presente un carácter relativamente apolar, lo que la permite albergar a una o más moléculas *huésped* en su interior formando compuestos de inclusión con muchas sustancias activas modificando las características físico-químicas de muchos fármacos; en especial, su solubilidad y estabilidad, lo que se traduce en una mejora de su biodisponibilidad (Moyano Mendez J.R. et al., 1994; WACKER-CHEMIE, 1997).

**\* Dimensiones físicas.**

- Unidades de Glucosa..... 7
- Diámetro interior (Å)..... 6,0 - 6,5
- Diámetro periférico (Å)..... 15,4
- Volumen de la cavidad (Å<sup>3</sup>)..... 262
- Volumen de la cavidad por mol (mL)..... 157
- Volumen de la cavidad por gramo (mL)..... 0,14

**\* Especificaciones de la Farmacopea USP 23/NF 18 (suppl 7).**

- Identificación..... +
- Color y claridad en disolución..... +
- Rotación específica..... + 160° - 164°
- Límite microbiano..... +
  - + Microorganismos..... máx 1000/g
  - + *Salmonella* / *E. coli*..... 0 en 10 g
- Contenido en agua (karl Fischer)..... < 14,0 %
- Residuos de ignición..... 0,1 %
- Metales pesados..... < 5 ppm
- Contenido en dextrosa..... máx 0,5 %
- Compuestos orgánicos solubles..... máx 5 ppm
- Ensayo de contenido..... 98,0 - 101,0 %

**\* Propiedades físico-químicas.**

- Compresibilidad..... 22 - 44 %
- Densidad sin apelmazar..... 0,42 - 0,70 g/cm<sup>3</sup>
- Densidad apelmazada..... 0,63 - 0,85 g/cm<sup>3</sup>
- Punto de fusión..... 255 - 265°C
- Humedad..... 13 - 15 %
- Distribución de tamaño de partícula..... 7 - 45 µm
- Solubilidad en propilenglicol..... 1 : 200
- Solubilidad en agua a 20°C..... 1 : 50
- Solubilidad en agua a 50°C..... 1 : 20
- Solubilidad en acetona y etanol..... -



- Tensión superficial a 25°C..... 71 mN / m ó dinas / cm
- Densidad óptica al 1 % a 420 nm..... máx 0,1
- Hidrólisis enzimática..... lenta

La  $\beta$ -ciclodextrina posee pobres características de fluidez, de ahí que requiere la incorporación de lubricantes (0,1 % peso/peso de Estearato Magnésico) cuando es utilizada en compresión directa.

No debe utilizarse en formulaciones parenterales debido a su nefrotoxicidad (Brewster M.E. et al., 1991), sin embargo, distintos estudios han demostrado que no son tóxicas en humanos cuando son administradas por vía oral o de forma local.

La  $\beta$ -ciclodextrina sufre degradación en el intestino delgado (ciego y colon). Pequeñas cantidades son absorbidas en la parte superior del tracto intestinal, siendo excretada por vía renal.

En cuanto a su obtención las ciclodextrinas son fácilmente sintetizadas por degradación enzimática del almidón usando enzimas Amilasas obtenidas de bacterias específicas, *Bacillus macerans* o *bacillus megaterium* (Valcavi U., 1993). En el caso de la  $\beta$ -ciclodextrina por la enzima Ciclodextrin glicosiltransferasa (CGT) por hidrólisis del grupo amido, en presencia de un solvente orgánico que impide el crecimiento de microorganismos; posteriormente el solvente insoluble es eliminado por vacío. La  $\beta$ -ciclodextrina es tratada con carbón activo, cristalizada en solución acuosa, secada, y almacenada.

La  $\beta$ -ciclodextrina es estable en estado sólido, si está protegida de alta humedad relativa. Debe almacenarse en recipientes con cierre hermético en lugares secos y frescos.

### **III.1.2.5.3. HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA.**

Se trata de un polvo cristalino blanco cuyo peso molecular varía dependiendo del grado de sustitución. Es un derivado de la  $\beta$ -ciclodextrina que se obtiene por sustitución de los grupos hidroxilo de la superficie exterior del oligosacárido por grupos hidroxipropil, lo que le confiere una gran solubilidad ( $> 1:2$ ) en agua a 25 °C. Su tensión superficial es de 52-69 mN/m (52-69 dinas/cm) a 25°C.

Mantiene las mismas aplicaciones que la  $\beta$ -ciclodextrina, sin embargo, no presenta nefrotoxicidad, por lo que pueden ser usadas incluso en formulaciones parenterales.

Distintos estudios realizados por el fabricante de este hidroxipropil derivado conocido a nivel comercial como *ENCAPSIN<sup>®</sup> HPB* (JANSSEN BIOTECH N.V.,1992), indican que dicha nefrotoxicidad que presenta la  $\beta$ -ciclodextrina no es debida en exclusiva a la baja solubilidad de ésta, su gran capacidad hemolítica es igualmente importante. La mayor solubilidad y la baja actividad hemolítica del derivado hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina) recomienda su uso en formulaciones orales, parenterales y locales, por su gran seguridad y baja toxicidad.

Posee una baja higroscopicidad, hecho interesante, puesto que la absorción de humedad puede originar procesos hidrolíticos.

### **III.2.**

## **ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD**

### **III.2.1.**

## **CONCEPTOS GENERALES**



### **\* Introducción.**

En los últimos años ha cobrado especial importancia el estudio de los factores más relevantes, inherentes al fármaco y a los biosistemas, que pueden influir en la absorción, distribución y acción terapéutica.

Tales estudios ponen de manifiesto la importancia de la biodisponibilidad de las formas posológicas y en especial en formas sólidas de dosificación, que si bien, correctamente dosificadas, no ejercen los efectos terapéuticos esperados, o lo hacen de forma incompleta o deficiente. En muchos casos, este problema está relacionado con la solubilidad acuosa de los fármacos y con su capacidad de atravesar membranas biológicas de naturaleza lipídica (Fauli Trillo C., 1993).

La solubilización de ciertos fármacos, es uno de los escollos más importantes para la farmacotecnia de una formulación. Un buen estudio de preformulación y un adecuado desarrollo galénico pueden solucionar en parte este importante problema.

### **\* Generalidades.**

Desde un punto de vista farmacotécnico, entendemos por disolución. "La dispersión sin reacción química, de una sustancia en un medio líquido, simple o complejo, con formación de una fase líquida, transparente y homogénea". Podemos distinguir entre disoluciones verdaderas o sistemas microdispersos, en que las sustancias se encuentran como moléculas dispersas o iones; y soluciones coloidales o sistemas dispersos, en que las sustancias se encuentran en forma de agregados de mayor dimensión (micelas), siendo los dos sistemas similares a los efectos tecnológicos (Helman J., 1980).

Se denomina **fase**, a una parte homogénea físicamente diferenciable en un sistema y separada por límites bien definidos de las otras partes del sistema.

Un sistema monofásico binario, lo denominamos solución o disolución y está formado por un solvente, que generalmente se encuentra en mayor proporción, y un soluto o sustancia disuelta. En general se denomina soluto a los componentes "no agua", independientemente de su concentración. La cantidad de soluto que puede dispersarse en una cantidad dada de solvente es limitada, pronto se llega a un equilibrio entre el soluto sólido y el disuelto. En ese punto se tiene una solución saturada. Este dato de solubilidad nos indica la solubilidad de una sustancia en otra. Cuando la cantidad de soluto es algo menor de su solubilidad en un solvente, se habla de disoluciones concentradas. Cuando la cantidad es pequeña, disoluciones diluidas.

Es posible superar el límite de solubilidad modificando la estructura físico-química del solvente y/o del soluto.

La formación de **complejos de inclusión**, por medio de ciclodextrinas, y el fenómeno llamado **hidrotropismo**, son dos métodos adecuados para conseguirlo, y son una de las bases del desarrollo de nuestro trabajo.

En la tabla 1, mostramos la terminología utilizada por Farmacopeas y compendios oficiales, acerca de la solubilidad de una sustancia (Gissinger D., 1982).

Término	Partes de disolvente por cada parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Bastante soluble	1 a 10 partes
Soluble	10 a 30 partes
Escasamente soluble	30 a 100 partes
Poco soluble	100 a 1.000 partes
Muy poco soluble	1.000 a 10.000 partes
Prácticamente insoluble	más de 10.000 partes

**Tabla I:** Términos de solubilidad.

Los sólidos tienen como hemos dicho una solubilidad limitada, ésta depende en primer término, de la naturaleza de ambos. Un sólido se disolverá en un líquido, si se halla física y químicamente relacionado. Las fuerzas que operan en esta relación soluto-solvente son las siguientes:

- Fuerzas iónicas.
- Fuerzas electrostáticas.
- Fuerzas covalentes.
- Enlaces de hidrógeno.
- Fuerzas electrodinámicas (Van der Waals).
- Fuerzas cinéticas.

Estas fuerzas actúan entre las moléculas, iones, del solvente, del soluto y del soluto-solvente. El proceso de disolución sucede de tal modo, que para que éste se produzca, la afinidad (energía de unión) de las partículas de solvente y las de soluto (energía de solvatación) tendrá que ser superior a la que existe entre las partículas de soluto entre sí, y a la de las moléculas del solvente.

La polaridad de las sustancias nos da una idea aproximada de su solubilidad, ya que se sabe que lo semejante disuelve lo semejante. Con lo cual:

- Solventes polares (hidrófilos), disuelven solutos polares.
- Solventes apolares (hidrófobos), disuelven solutos apolares.



### **III.2.2.**

## **ANÁLISIS CINÉTICO DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN**

En los casos de los fármacos que se administran en forma de polvo o derivada (cápsulas, comprimidos), la velocidad con que se disuelven es crítica. Para que los fármacos sean absorbidos, deben estar previamente disueltos y en disolución pasan al sistema sanguíneo por absorción generalmente a nivel duodeno-yeyunal. Por lo tanto, si la velocidad de disolución es menor a la velocidad de progresión del contenido intestinal y a la velocidad de absorción, quedará disminuida su biodisponibilidad. Esto sucede especialmente con fármacos poco solubles. De ahí, que el estudio de los factores que influyen en la velocidad de disolución, repercute en la biodisponibilidad de éstos. (Alvarez-Fuentes J. et al., 1996)

La solubilidad se relaciona con la velocidad de disolución por medio de la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = K \times A(S - C)} \quad (\text{Ec.1})$$

Donde, C y S representan la concentración de fármaco en disolución y su solubilidad en el medio considerado, respectivamente; A es el área superficial del principio activo y K la constante de velocidad que describe su difusión al medio.

El proceso de disolución fue explicado más tarde por Nerst y Brunner, por medio de la teoría de la película. Esta nos dice, que la difusión del principio activo se hace sobre una película de solvente depositada sobre el cristal, y la difusión de una molécula es de la superficie del cristal a la película, y de ésta al medio solvente. Esto permitió a Brunner introducir en la ecuación 1, las leyes de Fick sobre difusión en general, con lo cual se profundizó en el valor de K.

$$\boxed{K = \frac{D_f}{V.h}} \quad (\text{Ec.2})$$

Donde Df es el coeficiente de difusión, V el volumen de la solución y h el espesor de la película de difusión, si sustituimos la ecuación 2. en la ecuación 1. nos queda:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = \frac{D_f.A}{V.h} \times (S - C)} \quad (\text{Ec.3})$$

El peso molecular, la temperatura, el pH, la viscosidad, el tamaño de partícula, la morfología cristalina, son algunos de los factores, que influyen en la solubilidad de una sustancia, y por tanto, en su velocidad de disolución.

### **III.2.3.**

## **FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

La modificación de la solubilidad de fármacos mediante distintas estrategias constituye una fase importante de la preformulación, ya que, independientemente de la forma de dosificación, todos los fármacos deben disolverse, bien sea antes o después de la administración. Así, es deseable conseguir un incremento de la solubilidad, en especial de fármacos poco solubles.

La solubilidad de los fármacos puede modificarse recurriendo a métodos físico-químicos o químicos. Los primeros no provocan ninguna alteración en la estructura química, actuando bien a nivel soluto o del solvente. Por el contrario, los métodos químicos se basan en producir modificaciones estructurales de diversa complejidad. A modo de resumen, se comentan a continuación los métodos más utilizados en tecnología farmacéutica para modificar la solubilidad de fármacos (Fauli Trillo C., 1993). En la parte final del capítulo se desarrollan más ampliamente los métodos concretos utilizados en nuestro trabajo (Fauli Trillo C., 1993).

#### **· Métodos químicos.**

En este caso la solubilidad se consigue por modificación de la molécula. Se efectúa cuando la molécula no tiene ningún grupo polarizante, lo que nos impide formar sus sales. Debemos por tanto, introducirlo ex profeso. Esto implica una nueva síntesis, y lo más importante, asegurarnos que la nueva molécula posee las cualidades terapéuticas del producto original.

#### **· Métodos Físico-Químicos.**

En este caso la modificación de la solubilidad se produce al actuar a dos niveles, por acción sobre el soluto, sobre el fármaco en sí, o por acción sobre el solvente.

#### **- Modificación del soluto.**

##### ***\* Formación de sales, control del pH.***

Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del medio constituye un factor determinante de su grado de disociación. Así, la alcalinización o acidificación del medio aumentará la solubilidad de fármacos con carácter ácido o básico, respectivamente. Por tanto, obteniendo las sales correspondientes con cationes o aniones podría mejorarse su solubilidad.

**\* *Modificación del cristal.***

Existe una relación entre la estructura cristalina y la solubilidad. Así es frecuente que distintos polimorfos de las moléculas de un fármaco, posean distinta solubilidad o velocidad de disolución.

A menudo es posible aumentar la solubilidad y velocidad de disolución acudiendo a la formación de aductos moleculares, ya sean estequiométricos, del tipo solvatados (hidratados), ya sean compuestos de inclusión no estequiométricos.

**\* *Formación de complejos moleculares o de inclusión.***

La formación de complejos por interacción intermolecular del fármaco con otra sustancia, presenta una esteriometría definida y provoca cambios en algunas de sus propiedades físico-químicas como la solubilidad. Recientemente ha adquirido importancia la utilización de complejos de inclusión con ciclodextrinas, liposomas, o la formación de microcápsulas, como estrategia para aumentar la solubilidad de fármacos.

**- Modificación del solvente.**

Otras posibilidades para mejorar el proceso de disolución, lo constituye la modificación del sistema solvente que comporta varias alternativas:

**\* *Cosolvencia.***

Con relativa frecuencia se acude a la mezcla de solventes, o bien al corte acuoso de algún solvente hidromiscible con el fin de aumentar la solubilidad de los fármacos, permitiendo así vehicularizar en menor volumen de líquido, mayor dosis.

La glicerina, el propilenglicol y otros cosolventes se mezclan con el agua en diferentes proporciones dependiendo de la naturaleza del principio activo aumentando su solubilidad.

El parámetro de solubilidad del agua es muy alto ( $\delta=23$ ), en tanto que el de la mayoría de los principios activos se encuentra entre 9 y 15. Esta diferencia hace que muchos fármacos sean poco solubles. Cuando se añade un cosolvente al agua como el propilenglicol ( $\delta=15$ ), el parámetro de solubilidad se asemeja más al del fármaco, aumentando su solubilidad.

**\* *Sobresaturación.***

Aunque tal estudio no está sistematizado, es posible formar complejos en solución acuosa que tienen solubilidades mayores que la de saturación.

**\* *Solubilización micelar.***

Existe la posibilidad con el auxilio de materiales tensioactivos y coloidógenos, de hacer entrar en solución transparente, cantidades sustancialmente mayores que las de la concentración de saturación. El efecto se produce por disminución de la tensión superficial, que permite alcanzar la concentración crítica micelar. Los agentes más utilizados con este objeto son de naturaleza no iónica, especialmente derivados del sorbitano.

### **III.2.3.1**

### **HIDROTROPÍSMO**

El fenómeno de **hidrotropismo** está encaminado a conseguir aumentar la hidrosolubilidad de ciertas sustancias de por sí poco solubles. Esta teoría fue estudiada a finales del siglo pasado por Tanret, quien observó que la cafeína se hallaba solubilizada en la naturaleza por acción del ácido clorogénico, con el que no formaba un compuesto bien definido. Más tarde, estudió la solubilidad de la cafeína con otros ácidos arílicos más sencillos (benzoatos, salicilatos), para el uso de la cafeína en inyectables (Helman J.,1980).

El estudio de este fenómeno fue continuado por Neuber, que introdujo el nombre de hidrotropismo para referirse al fenómeno por el cual, se produce una modificación de la naturaleza del solvente agua, al disolver previamente elevadas concentraciones de un material hidrosoluble. El resultado sería una modificación físico-química del solvente agua frente a sustancias con baja hidrosolubilidad, consiguiendo aumentar la solubilidad de éstas.

Según esta línea de investigación, el efecto se produciría por modificación del solvente, pero tanto el fenómeno, como su sistemática no están desarrolladas.

Según estudios realizados por Higuchi sobre el comportamiento de la Cafeína, el fenómeno del hidrotropismo estaría relacionado con la capacidad de formar complejos de asociación que tiene la Cafeína y en general se piensa que el hidrotropizante, tiene grupos polares y apolares. Estos últimos se conjugarían con los grupos apolares de la sustancia a disolver, el conjunto queda englobado por las porciones polares o hidrofílicas.

La facultad de formar complejos de asociación, es más proporcionada en unos materiales que en otros, de tal modo, que en algunos casos se usarán grandes cantidades y en otros, proporciones más discretas.

El objeto de nuestro estudio, está encaminado a cuantificar el posible efecto hidrotrópico, en las formulaciones objeto de estudio, que se produce entre la Cafeína o Teofilina con nuestros principios activos de baja hidrosolubilidad, por sus capacidad de formar complejos de asociación y la influencia del diseño galénico.

Podría pensarse que la hidrotropía, como método de disolución, es algo artificial y muy alejado de las condiciones que reinan en los medios celulares. Hay indicios de que no es así. Por lo pronto hay muchas especies bioquímicas que tienen cualidades hidrotropizantes excelentes. Así las soluciones acuosas de desoxirribonucleatos disuelven aminos aromáticos insolubles de por sí en agua, e incluso hidrocarburos, aun los cancerígenos.

La Edestina, una globulina, es capaz de disolver en agua 5.000 moléculas del hidrocarburo pentano por cada molécula de proteína.

El ATP, muchas de las enzimas y los ácidos nucleicos, tienen propiedades hidrotrópicas frente a un sinnúmero de materiales, tanto minerales como orgánicos.

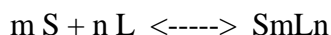


### **III.2.3.2**

## **OBTENCIÓN DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN CON CICLODEXTRINAS**

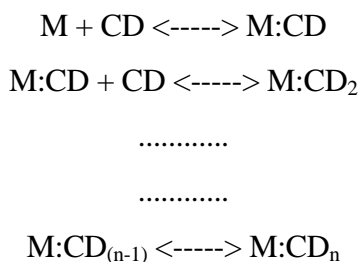
La formación de complejos de inclusión por interacción de una molécula del fármaco con otra sustancia, presenta una estereoquímica definida y provoca cambios en algunas de sus propiedades físico-químicas como la solubilidad.

El complejo es una asociación reversible, donde  $m$  moléculas de sustrato  $S$  y  $n$  moléculas de ligando  $L$ , producen una nueva especie,  $SmLn$ , (Yalkowsky et al., 1981).



El complejo formado se estabiliza por medio de fuerzas de Van der Waals y enlaces por puente de Hidrógeno.

Para entender mejor este proceso de equilibrio, en cuanto a la posible estequiometría que puede presentar el complejo formado, lo definiremos de la siguiente manera:



Las correspondientes constantes de equilibrio se definen de acuerdo con el siguiente balance de masa:

$$\begin{aligned} K_{1:1} &= [M:CD] / [M].[CD] \\ K_{1:2} &= [M:CD_2] / [M:CD].[CD] \\ &\dots\dots\dots \\ &\dots\dots\dots \\ K_{1:n} &= [M:CD_n] / [M:CD_{n-1}].[CD] \end{aligned}$$

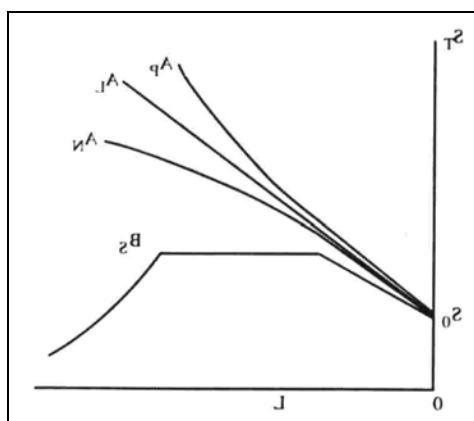
El valor de dichas constantes condicionará el comportamiento biofarmacéutico del principio activo formulado como complejo de inclusión.

En general, la formación del complejo de inclusión con ciclodextrina, determina un descenso de la entalpía y un incremento de la entropía del sistema por reducción de la energía libre de éste, lo que ocasiona un aumento de la estabilidad del complejo. Los principales factores que limitan la formación del complejo son la relación entre los tamaños de las ciclodextrinas y la sustancia complejada, y la polaridad de la molécula huésped.

La capacidad de formar un complejo de inclusión entre un fármaco concreto con las distintas ciclodextrinas naturales o con alguno de sus derivados, se determina mediante la realización de los diagramas de fase de solubilidad (Esclusa Díaz T. et al., 1995).

Estos diagramas se constituyen a partir de los cambios que se producen en la solubilidad de un fármaco en presencia de cantidades crecientes de la sustancia acomplejante, obteniendo información acerca de el tipo y estabilidad de la interacción entre ambos componentes.

Según el método, Higuchi-Connors (1965), se coloca en un baño a temperatura constante y en recipientes bien tapados, cantidades en exceso del fármaco, en una batería de disoluciones con igual volumen del disolvente elegido y concentraciones crecientes de ciclodextrina como agente acomplejante o ligando. Se somete a agitación continua y controlada hasta alcanzar el equilibrio. Mediante la determinación en alícuotas del sobrenadante, se analiza la concentración de sustrato de cada uno de los recipientes.



**Fig. 11:** Diagrama de fases de solubilidad.

En la figura 11. Se observa la representación gráfica de los posibles resultados que pueden darse en un estudio de solubilidad por medio de un diagrama de fases, cuya interpretación es la siguiente.

El punto  $S_0$  en el cual la gráfica corta al eje de ordenadas, representa la solubilidad del fármaco en el medio elegido. Con la adición de ciclodextrina la solubilidad del fármaco aumenta, debido a la formación del complejo, se obtienen los diagramas tipo A que corresponden a sistemas en los que el complejo formado es soluble cualquiera que sea la concentración del ligando. Se subdivide, en  $A_1$  cuando existe una relación lineal entre las concentraciones del fármaco y de la ciclodextrina. Es decir, una dependencia de primer

orden, asumiendo en este caso una relación esteriométrica 1:1, la más habitual en estos sistemas.

El diagrama  $A_p$ , muestra una desviación positiva, se obtienen cuando los complejos formados constan de más de una molécula de ligando, mientras que si muestran una desviación negativa, diagrama  $A_n$ , esto significa que a concentraciones altas la solubilidad depende de la concentración de ciclodextrinas.

En el punto  $S_1$  del diagrama B, la disolución está saturada respecto al complejo y al medicamento. Al añadir más agente acomplejante, se produce una meseta debido a que el sistema está saturado, que corresponde con la formación y precipitación del complejo en tanto siga existiendo un exceso de fármaco. Alcanzado el punto  $S_1'$ , el exceso de fármaco se ha transformado en complejo. Nuevas adiciones de ciclodextrina provocan la precipitación en forma de complejo del sustrato libre en solución, lo que se manifiesta por un descenso en el diagrama de fases (Martin A.N., 1967).

La constante de estabilidad o de disociación del complejo se puede calcular a partir del tramo recto ascendente de los diagramas. Para los complejos de esteriometría 1:1, viene dada por la ecuación:

$$K = \frac{S_0}{P} (1 - S_0) \quad \text{Ec.4}$$

Donde P, es el valor de la pendiente de dicho tramo inicial y  $S_0$  es la solubilidad del fármaco.

#### **\* Métodos para la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrinas.**

Los principales métodos utilizados para la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrina se pueden agrupar, en función del medio en que se lleva a cabo el proceso (Esclusa Díaz T. et al., 1995):

- En disolución.
- En suspensión.
- En estado sólido.

#### **· En disolución.**

- Formación de complejos por precipitación a partir de una solución acuosa:

**· Método de coprecipitación.**

Este método está basado en la precipitación de complejo. (Uekama K. et col., 1983) Su desarrollo se explica siguiendo el modelo del diagrama de fases de solubilidad de Higuchi-Connors descrito anteriormente; en general se parte de una disolución acuosa. Normalmente, se lleva a cabo a temperatura ambiente, aunque con algunos principios activos es necesario aplicar calor para aumentar la velocidad de complejación, con posterior enfriamiento de la disolución para favorecer la precipitación del complejo (precipitación por cambio de temperatura)(Szejtli J. et al., 1982).

Otro factor importante en el rendimiento del proceso es el pH de la disolución. Así si el medicamento tiene carácter de ácido débil, es conveniente utilizar un medio con un pH en el que se encuentre sin ionizar (ácido), con el fin de favorecer la formación del complejo (precipitación por neutralización).

Este método aunque presenta una gran sencillez, no puede utilizarse con principios activos sin una solubilidad definida, pues es necesario que precipiten. Tampoco puede unirse con fármacos susceptibles a degradarse en solución, siendo difícil su uso a nivel industrial.

- Eliminación del disolvente:

**· Método de evaporación.**

Se utiliza con sustancias insolubles en agua, pudiéndose solubilizar el principio activo en un solvente orgánico (dietiléter, etanol); seguidamente se incorpora la ciclodextrina (generalmente en agua) y se mantiene en agitación constante. La precipitación puede ser espontánea o por evaporación al vacío (Leuenberger H. et al., 1996; Torres-Labandeira J.J. et al., 1993).

Especial importancia tiene la elección del disolvente orgánico, ya que no debe competir con el fármaco por la cavidad de la ciclodextrina, ni producir la precipitación de uno de los dos componentes del complejo.

En el caso de utilizar ciclodextrinas solubles en medios orgánicos (derivados de síntesis), se utiliza un único solvente, la evaporación de éste se realiza en corriente de nitrógeno, dando lugar a la separación del complejo sólido.

**· Método de liofilización.**

Este método presenta un elevado rendimiento, entre un 95 y 99%, y una elevada solubilidad del producto obtenido, se adapta fácilmente para la producción industrial.

Su principal dificultad es la necesidad de solubilizar el principio activo en medio acuoso. Para ello, suele añadirse unas gotas de hidróxido amónico cuando el principio activo tiene carácter ácido. En ocasiones podría utilizarse un cierto porcentaje de solvente orgánico volátil, pero puede dañar la bomba de vacío del liofilizador (Torres-Labandeira J. J., et al., 1993).

Tiene especial importancia la velocidad de congelación, etapa previa al proceso de liofilización. Dependiendo si la congelación de la muestra se realiza de forma rápida (inmersión en nitrógeno líquido) o lenta, pueden producirse cambios en la cristalinidad del complejo (estados amorfos) modificándose sus características físico-químicas.

#### **· *Método de cosolvente.***

Este método puede considerarse como una combinación de los dos anteriores, utilizando un cosolvente orgánico (etanol o hidróxido amónico) y la utilización principalmente del hidroxipropil derivado de la  $\beta$ -ciclodextrina.

En una primera etapa, se prepara la disolución del principio activo y la ciclodextrina en etanol, tras ser filtrada, se evapora a sequedad. El residuo formado se redissuelve en agua y la nueva solución una vez filtrada, se liofiliza.

#### **· *Método de atomización.***

El proceso es semejante al de liofilización, sólo que el disolvente se elimina por atomización. El producto obtenido también es amorfo, con las mismas características que el obtenido por liofilización. Es una técnica rápida, de uso a nivel industrial y de laboratorio; su rendimiento depende del tipo de atomizador utilizado (Conte U. et al., 1993; Lin S.-Y. et al., 1989).

#### **· En suspensión.**

- Formación de complejos por aglomeración esférica:

#### **· *Método de aglomeración esférica.***

En este proceso, las partículas finamente divididas se suspenden en un líquido que no las humecte (solvente orgánico) y posteriormente se agitan junto a un segundo solvente (agua), inmiscible en el primero y que actúa como agente cohesivo. Como resultado se obtienen partículas esféricas sólidas que se separan fácilmente de la fase líquida. En este método el complejo se puede incorporar en forma de pellets (Majid A. et al., 1990).

**· En estado sólido.**

***· Método del calentamiento en contenedor sellado.***

El método consiste en una mezcla física de principio activo y ciclodextrina, previamente pulverizada en ampollas selladas a temperatura y tiempo predeterminados. Transcurrido dicho tiempo, el exceso de fármaco no acomplexado, se elimina lavando con etil-éter (Abdel Rahman A. et al., 1993).

Los complejos obtenidos presentan estructura cristalina. Los factores más importantes del proceso son, el tiempo y temperatura de calentamiento y la naturaleza de la ciclodextrina (contenido en agua, cristalinidad,...)

Su gran ventaja, se pueden obtener grandes cantidades de complejo, sin utilizar ningún tipo de solvente.

***· Método de pulverización coloidal.***

Este método se basa en la preparación de una mezcla física de principio activo y ciclodextrina en cantidades esteriométricas calculadas a partir del diagrama de solubilidad. A la mezcla se le incorpora una determinada cantidad de agua y se la somete a la acción de un molino coloidal; la masa obtenida es convenientemente secada a 50°C durante el tiempo necesario (Conte U. et al., 1993).

***· Método de malaxado.***

Este método es usado frecuentemente con principios activos de baja solubilidad. En este caso la mezcla física se coloca en un mortero, y se le añade la misma cantidad en peso de una mezcla hidroalcohólica. Posteriormente se realiza el amasado de la suspensión hasta la completa evaporación del líquido (Hirayama F. et al., 1988; Ismail S. et al, 1992).

A pesar de recuperar prácticamente el 100 % del producto, el rendimiento del proceso de encapsulación es bajo, es un proceso sencillo y barato.

***· Método de molienda.***

En este caso la mezcla física de los componentes previamente tamizados, se pulveriza en un molino vibracional o de rodillos. Este método presenta la ventaja de su simplicidad y rapidez a nivel industrial, como de laboratorio, pudiéndose aplicar a fármacos que sufren degradación en disolución al no utilizar disolventes (Abdel Rahman et al., 1993)(Mura P. et al., 1992).

**· Método de fusión.**

La fusión de una mezcla física de principio activo y ciclodextrinas ha dado lugar en algunos casos, a la formación de complejos de inclusión. Si bien es una técnica sencilla y económica, no puede utilizarse en el caso de principios activos termolábiles ni volátiles, al ser sometidos a altas temperaturas durante el proceso de fusión.

**\* Técnicas empleadas para la caracterización de complejos de inclusión con ciclodextrinas.**

Una vez obtenido el complejo de inclusión, su análisis y comprobación puede realizarse por medio de distintas técnicas analíticas.

Algunas son útiles para complejos en estado sólido, donde el principio activo se encuentra situado en la cavidad de la ciclodextrina o bien en las cavidades intermoleculares de una red cristalina o atrapado entre dos moléculas de ciclodextrinas. Otras se utilizan cuando las moléculas de complejo están en solución, es decir, rodeadas de moléculas de agua. En este caso, el principio activo se encuentra en el interior de la cavidad de la ciclodextrina.

A modo de resumen, a continuación se enumeran las distintas técnicas empleadas para el estudio de los complejos de inclusión con ciclodextrinas (Moyano Mendez J.R., 1995).

**· Métodos de estudio de complejos en fase líquida.****- Métodos espectroscópicos.**

- Espectrofotometría ultravioleta-visible.
- Dicroísmo circular.
- Fluorescencia.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) de protones.

**- Métodos térmicos (calorimetría de flujo).****- Métodos cromatográficos.****- Potenciometría.****· Métodos de estudio de complejos en fase sólida.****- Métodos térmicos:**

- Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Análisis térmico diferencial (ATD).
- Termogravimetría (TG).

**- Métodos espectroscópicos:**



- Espectroscopía de infrarrojos.
- Difracción de rayos X.
- Resonancia magnética nuclear (RMN).
- Microscopía electrónica de barrido (SEM).

· ***Métodos térmicos. Calorimetría diferencial de barrido.***

Cuando se introduce una molécula en la cavidad de la ciclodextrina o en su red cristalina, su punto de fusión sufre un desplazamiento, en general a temperaturas más altas, o bien desaparece total o parcialmente del ámbito de temperaturas donde la red de ciclodextrina se descompone. El punto de fusión de las ciclodextrinas naturales se encuentra alrededor de 300°C. Sobre la base de estas variaciones es posible determinar la existencia de un verdadero compuesto de inclusión.

Esta técnica se basa en la medida de la cantidad de calor absorbida o liberada por una muestra sometida a un programa de temperatura; se representa en ordenadas el calor intercambiado frente a la temperatura (que se representa en la abscisas).

El estudio se basa en las diferencias entre las curvas obtenidas para el principio activo, la mezcla física principio activo-ciclodextrina (suma de las curvas de ambos por separado), y la del complejo de inclusión. Así, por ejemplo, un desplazamiento o enmascaramiento de un pico endotérmico típico del principio activo, confirmaría la existencia de un verdadero complejo de inclusión (Leuenberger H. et al., 1996).

### **III.3.**

## **MÉTODOS: ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN**

### **III.3.1.**

## **ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE MEZCLAS PULVERULENTAS**

### **III.3.1.1. DENSIDAD.**

Con este ensayo se determina el volumen ocupado por una masa conocida de producto. Entendemos, en primer lugar, por densidad aparente sin apelmazar (d.a.s.a.) la correspondiente a una determinada sustancia (20 g en nuestro caso), calculada como el volumen que ésta ocupa en una probeta de vidrio en la cual se ha introducido suavemente por deslizamiento (Picker K. M. et al., 1996).

Densidad aparente con apelmazamiento (d.a.c.a.) es la relativa a la misma masa anteriormente utilizada, pero después de ser sometida a un número determinado de golpes la probeta sobre una superficie horizontal.

Estas medidas de densidad se llevaron a cabo, utilizando el volumenómetro de asentamiento tipo Farma-test PT-TD y un número total de golpes de 1250.

En función de estas dos densidades vamos a calcular dos parámetros que nos darán una orientación significativa sobre las cualidades que presentan las formulaciones pulverulentas frente a la compresión. Estos parámetros son (Voight R., 1982):

- Índice de Carr o compresibilidad (%) =  $(d.a.c.a. - d.a.s.a.) / d.a.c.a$
- Índice de Hausner =  $d.a.c.a. / d.a.s.a$

### **III.3.1.2. VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO.**

La importancia de conocer este parámetro radica en que será el determinante del rendimiento de la máquina de comprimir en el sentido de que cuanto mayor sea el flujo, menor será el tiempo de llenado de la matriz, y como consecuencia, se podrá fabricar un mayor número de comprimidos por unidad de tiempo (Torres A. I. et al., 1991).

En nuestro dispositivo vamos a medir el tiempo empleado en salir por el orificio inferior de un embudo de material plástico, una cantidad de mezcla previamente establecida, que en nuestro caso fue de 15 g.

En general, podemos decir que toda mezcla pulverulenta tiende a movilizarse ante la presencia de una fuerza externa al sistema. Sin embargo, la cohesión interparticular dificulta ese flujo y puede ser de tal magnitud que llegue a suponer un grave problema en el proceso tecnológico de la compresión (Córdoba Borrego M. et al., 1996).

En los casos en que este método no ha podido ser utilizado por deficiencias en flujo, se ha sustituido por el dispositivo de Pilpe; no obstante, en esos casos, los resultados también han sido negativos.

### **III.3.1.3. ÁNGULO DE REPOSO.**

Conocer el ángulo de reposo es orientativo sobre las propiedades reológicas del polvo medicamentoso que será objeto de nuestro estudio. Incluso podemos prever posibles adherencias entre sus propias partículas o con las paredes de la tolva de la máquina de comprimir (Lachman & Lieberman, 1986).

El método empleado para medir el ángulo de reposo en nuestro trabajo ha sido el siguiente (Schildcrout S., 1984):

- Se acopla un embudo de material plástico a un soporte rígido vertical. Con ello tratamos de disimular en la medida de lo posible los procesos desarrollados a escala industrial.
- Colocamos un obturador plano de metacrilato en el orificio interior del embudo.
- Disponemos 15 g de muestra pulverulenta en el interior del embudo, colocado todo ello a 3 cm de altura sobre una superficie horizontal nivelada.
- Retiramos el obturador de metacrilato.
- Calculamos la tangente del ángulo que forma el cono de la muestra con la horizontal en función de la altura y el radio del mismo.

En general, se acepta el criterio de que ángulos de reposo (de mezclas pulverulentas) superiores a 50° son indicativos de mala fluidez, mientras que valores cercanos a 25° para dicho ángulo indican mezclas de libre deslizamiento (Muñoz Ruiz A. et al., 1993).

#### **III.3.1.4. HUMEDAD.**

La humedad tiene una influencia negativa sobre la mayoría de los principios activos utilizados en terapéutica (Walt R.C., 1974), por tanto, es de enorme importancia conocer el porcentaje en que dicha humedad entra a formar parte de los componentes de las diversas formulaciones que han sido objeto de nuestro estudio.

En nuestro trabajo analizaremos el contenido porcentual en agua tanto del principio activo y excipientes, como el de todas las diferentes formulaciones objeto de estudio.

Es igualmente importante conocer la higroscopicidad o tendencia a captar agua que poseen las diferentes mezclas pulverulentas. Son muchas las sustancias, y en especial las solubles en forma de sal, que presentan una marcada tendencia a adsorber y absorber la humedad atmosférica.

La absorción y el contenido de humedad en equilibrio dependen de varios factores, como son la temperatura, superficie específica, área expuesta, etc. En el caso de los materiales delicuescentes, observamos la circunstancia de una completa disolución por absorción de humedad y esta captación de agua influye sobre diversas propiedades tales como estabilidad química, velocidad de flujo, compresibilidad, etc.

La técnica empleada en nuestro trabajo para medir el porcentaje de humedad de las distintas formulaciones objeto de estudio, se basa en su cálculo por diferencia de pesadas; pesadas que se realizan a lo largo del tiempo del ensayo, cuando se somete a un gramo de muestra a una temperatura prefijada (105°C) en lámpara de infrarrojos (Mettler LP16), el ensayo dura hasta que la diferencias de pesadas calculada en balanza de precisión se hace nula.

La muestra se coloca sobre recipiente metálico y extendida, de forma que la superficie expuesta sea lo mayor posible. Se realizará la determinación por triplicado y calculando la humedad media de las tres determinaciones.

### III.3.1.5. DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA.

La distribución de un polvo medicamentoso en varias fracciones es compleja según el tamaño de sus partículas (Stockman J.D. et al., 1977) y generalmente, ningún parámetro es suficiente para poder caracterizarlo y predecir propiedades de gran interés a nivel farmacéutico tales como la densidad, aglomeración, fluidez, compresibilidad, segregación o desmezclado. etc. Pese a todo, es necesario desarrollar un método para poder determinar un dato tan fundamental como es la distribución granulométrica.

Se utilizará la tamización en cascada como método de medida. Posteriormente, algunos autores realizan una representación mediante gráficos de barras o histogramas en los cuales, el intervalo de tamaños está representado por el ancho de barra y su altura representa la frecuencia de ocurrencia en cada intervalo. La curva de distribución normal resultante suele ser asimétrica y por tanto el valor medio está muy afectado por los valores extremos. En estos casos, puede resultarnos más útil emplear el valor de la mediana como promedio.

Según mencionamos anteriormente, empleamos el método de tamización en cascada que supone una clasificación por tamaños, a la que sigue la determinación del peso de cada una de las fracciones.

La cascada de tamices utilizada para cada uno de los principios activos de nuestro estudio, es la siguiente:

<b>Principios activos</b>	
<b><u>Indometacina</u></b>	<b><u>Tetraciclina clorhidrato</u></b>
0,500 mm	0,840 mm
0,300 mm	0,590 mm
0,200 mm	0,500 mm
0,150 mm	0,417 mm
0,100 mm	0,300 mm
-----	0,200 mm

**Tabla II:** Cascada de tamices utilizadas.

El vibrador de tamices empleado es un modelo C.I.S.A. que imprime a la cascada de tamices dos movimientos simultáneos, uno horizontal y otro vertical.

El tiempo de exposición, en nuestro caso, es de 15 minutos.

El nivel de vibración, según la escala propia del aparato, es de 8.



### **III.3.2.**

## **ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE COMPRIMIDOS**

### **III.3.2.1. ASPECTO.**

En la apariencia general de un comprimido, su identificación visual con predominio de un aspecto elegante, es esencial en cuanto a la aceptación por parte del paciente, y como consecuencia de ello, de las propiedades biofarmacéuticas que deba tener. En este sentido debemos destacar la gran importancia que tiene la uniformidad en el aspecto externo tanto a nivel intralote como interlote.

El control de la apariencia externa de un comprimido implica el estudio de varios parámetros tales como forma, color, tamaño, textura superficial, brillo, existencia o no de fenómenos como agrietado, " capping...

Respecto al color, podemos decir que una distribución no uniforme de éste (moteado), no solamente llama la atención desde el punto de vista estético, sino que puede ser asociada por el paciente con una falta en la uniformidad de contenido o algún tipo de deterioro, si no una baja calidad del comprimido.

En nuestro estudio, los comprimidos de Tetraciclina ·CHl como principio activo, presenta un moteado ocre uniformemente repartido por toda la superficie de los comprimidos, no atribuible a ningún tipo de deterioro, o fallo tecnológico, simplemente es debido al color pardo de la Tetraciclina clorhidrato, frente al color blanco de los excipientes.

A lo largo del estudio de estabilidad se observa un oscurecimiento de dicho moteado, cuya intensidad depende de las distintas condiciones extremas utilizadas y del tiempo de exposición. También se observa un cambio en el color de fondo de los comprimidos, por coloración de los excipientes empleados. Estos cambios se detallan perfectamente para cada formulación en la parte práctica de la memoria.

En el caso de los comprimidos de Indometacina, no existe dicho contraste de color, debido al color blanco del principio activo, observándose un color homogéneo en la superficie de los comprimidos.

La presencia de olor desagradable puede originar el rechazo por parte del individuo, pudiendo ser indicativo de una alteración química de alguno de sus componentes, con los consiguientes efectos que sobre la terapéutica pueden aparecer. Es indudable la influencia que pueden tener sobre los sentidos propiedades como el aroma y sabor.

En cuanto a las dimensiones de los comprimidos, es de importancia que éstas se encuentren en un intervalo que haga tecnológicamente factible su procesado, tanto para su producción, como para su acondicionamiento posterior y fácil administración. En este punto concreto, nuestros comprimidos tendrán un diámetro constante de 10 mm para los

comprimidos de Indometacina y de 12 mm, para los comprimidos de Tetraciclina clorhidrato, teniendo como variable la altura (y por tanto, su volumen).

Las dimensiones de los comprimidos, diámetro y grosor, de los distintos lotes fueron calculadas automáticamente, ya que el durómetro-tipo Farma-test PTB 311, utilizado para calcular la resistencia a la fractura, presenta un sistema de medida de las dimensiones de los comprimidos, integrado en el propio aparato.

### **III.3.2.2. UNIFORMIDAD DE MASA**

La masa del comprimido vendrá determinada en función de la capacidad de la matriz, así como de la colocación del punzón inferior de la máquina de comprimir. El objetivo de la operación de calibración de la máquina de comprimir es ajustar el peso teórico ideal de los comprimidos fabricados (Martinez Valls L. et al., 1979).

La industria farmacéutica realiza como práctica habitual el control de masa de comprimidos a pie de máquina durante el desarrollo del proceso de producción mediante la toma de un determinado número de muestras a intervalos regulares de tiempo, pesándolas y representando los valores obtenidos de masa o peso frente al tiempo, representaciones que se conocen con el nombre de cartas de control, las cuales fijan los límites superior e inferior de aceptación marcando el intervalo de valores permitidos al parámetro controlado.

Este ensayo se realiza en comprimidos con una dosificación en principio activo mayor de 50 mg por comprimido y en aquellos en los que el principio activo representa al menos el 50% en peso de la forma farmacéutica. Para este tipo de comprimidos, el ensayo de uniformidad de masa nos da una idea muy aproximada de su potencia terapéutica.

Destacamos tres factores que influyen directamente en la falta de uniformidad de masa.

- 1.- Distribución no uniforme del principio activo en la mezcla pulverulenta o en el granulado.
- 2.- Procesos de desmezclado o segregación ocurridos en algunos de los pasos de fabricación.
- 3.- Desajustes en la máquina de comprimir a nivel de dosificación.

Estos factores implican una variación en la uniformidad del contenido de principio activo en el comprimido con las posibles alteraciones sobre el efecto terapéutico deseado.

El método que hemos empleado para determinar la uniformidad de masa de los diferentes lotes de comprimidos es el dado por la farmacopea europea, 2ª edición la cual nos indica que debemos pesar individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y posteriormente determinar la masa media. La masa individual de 2 comprimidos como máximo puede separarse de la masa media en un porcentaje mayor que el indicado en la tabla 3, pero ningún comprimido puede separarse más del doble de ese porcentaje.

Nuestro caso se corresponde con comprimidos no recubiertos de masa igual a o mayor a 250 mg, y por lo tanto, la desviación máxima permitida por encima y por debajo de la media es del 5%.

La instrumentación analítica empleada es una balanza de precisión (Mettler, modelo A J100 L).

Forma farmacéutica	Masa Media	Límites separación de la masa (%)
Comprimidos	$< \text{ó} = 80 \text{ mg}$	10
Recubiertos y no	$> 80 \text{ y } < 250 \text{ mg}$	7,5
Recubiertos	$> \text{ó} = 250 \text{ mg}$	5

**Tabla III:** Límites de error en la uniformidad de masa respecto a la masa media de las formas sólidas de dosificación.

### **III.3.2.3. RESISTENCIA A LA FRACTURA.**

Este ensayo se engloba junto con los de resistencia a la abrasión o friabilidad, y resistencia a la deformación local o dureza dentro del apartado referente a las propiedades mecánicas de los comprimidos (Romano M. S. et al., 1987).

La resistencia a la fractura, tal y como su nombre indica, cumple con el objetivo de comprobar si el lote de comprimidos estudiado podrá resistir las diversas manipulaciones que ejercerán sobre él los siguientes pasos de procesado y acondicionamiento sin que se produzca la fractura de aquellos.

El ensayo podemos definirlo como la fuerza mínima que es necesaria ejercer sobre el eje mayor del comprimido para fracturarlo.

Pese a la gran diferencia existente entre los términos dureza y resistencia a la fractura, hay muchos casos en que la literatura referente al tema los utiliza de manera indistinta cometiéndose un claro error de concepto.

Conforme a lo dicho anteriormente, podemos señalar el nombre dado a los aparatos destinados a realizar este ensayo, conocidos como durómetro de Monsanto, Strong-Cobb, Erweka, Pfizer y Pharma-test. Todos ellos tienen como fundamento determinar la mínima fuerza que provoca la fractura del comprimido. (Artalejo-Ortega B. et al., 1992)

Durante el proceso de fabricación, es común y necesario realizar determinaciones rutinarias para evitar posteriores problemas en el tiempo de disgregación y velocidad de disolución, los cuales, pueden verse incrementados de forma considerable cuando obtenemos valores muy elevados en el ensayo de resistencia a la fractura. (Kondel P., 1997)

Nuestro estudio se realiza empleando el durómetro Pharma-test PTB 311, en el que colocaremos el comprimido objeto de ensayo, entre dos elementos horizontales metálicos, uno móvil y otro fijo. Se ejerce una fuerza creciente de una manera constante; en el momento de la fractura, el aparato se para y refleja la fuerza necesaria para la fractura del comprimido. Dicha fuerza es expresada en Newtons (Nw).

El ensayo se llevará a cabo en lotes de 10 comprimidos por formulación, de manera que los valores obtenidos tras el ensayo se ajusten a un intervalo de resistencia a la fractura de 55 a 80 Nw, con el fin de que no exista una gran diferencia de resistencia a la fractura entre distintas formulaciones.



### **III.3.2.4. FRIABILIDAD.**

Los comprimidos que presentan una tendencia a la pérdida de parte de su masa en forma de polvo o de partículas pequeñas como consecuencia del rozamiento y abrasión entre ellos y con los elementos que forman parte de la cadena de producción, carecen del aspecto y elegancia exigidos para su comercialización y además, pueden ocasionar una disminución en los niveles de aceptación por parte del paciente. También originan suciedad y contaminación de las áreas del procesado y manufactura, como son las dedicadas a procesos de recubrimiento, acondicionado y empaquetamiento. Producen, igualmente, variaciones en la uniformidad de masa y contenido en principio activo del comprimido.

Este ensayo de friabilidad, expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión. Estudios realizados demuestran que su valor es inversamente proporcional a la distribución granulométrica de la mezcla pulverulenta que ha sido comprimida (Córdoba Borrego M. et al. 1981).

La determinación de la friabilidad se lleva a cabo con aparatos que reciben el nombre de friabilómetros como los de Roche, Erweka, TAP, Pharma-test; la Farmacopea española los describe como un tambor con una pestaña interior curva, construido con un material sintético, transparente, de diámetro interior de 286 mm y con una altura de 39 mm aproximadamente. Sus superficies internas son pulimentadas y no producen electricidad estática. El tambor gira alrededor de un eje central horizontal a unas revoluciones y tiempo preestablecidos (25 r.p.m. / 4 minutos). Este movimiento expone a los comprimidos a rodamiento y caídas libres desde una altura de unos 130 mm dentro del tambor sufriendo de este modo la abrasión por choque entre sí y con las paredes del tambor.

Para comprimidos con masa inferior a 0,65 g, como ocurre en todas nuestras formulaciones, se tomara una muestra de 20 comprimidos por lote, se colocan en un tamiz del nº 1 000 y se elimina el polvo libre interpuesto con una corriente de aire o con una brocha suave; se pesan y se sitúan en el tambor. Se someten a 100 rotaciones, se sacan, limpian de nuevo, y vuelven a ser pesados.

Los límites aceptados de friabilidad en comprimidos varían según autores entre el 0,5% y el 1% según las distintas Farmacopeas. El valor máximo aceptado en nuestro trabajo es del 1 % como marca la Real Farmacopea Española.

Si en el proceso de compresión hemos empleado punzones cóncavos muy profundos, los comprimidos obtenidos pueden presentar rebabas muy propensas a desprenderse con facilidad durante su manipulación en el proceso productivo, originando los problemas consabidos a los que nos hemos referido en anteriores ocasiones.



La friabilidad de los comprimidos está en relación de la mezcla pulverulenta o del granulado que hemos preparado para comprimir. Podemos decir, de modo general, que si sus niveles de humedad son demasiados bajos, los comprimidos obtenidos presentarán excesiva friabilidad. El porcentaje de humedad aconsejable está entre 2% y 5% para conseguir valores de friabilidad aceptables.

### **III.3.2.5. TIEMPO DE DISGREGACIÓN.**

El proceso de disgregación del comprimido, tiene una gran importancia a la hora de determinar la biodisponibilidad de un principio activo en el organismo vivo después de haber sido administrado por vía oral. Definimos la disgregación como la rotura del comprimido en pequeñas partículas semejantes a la mezcla previa a la compresión (Rubinstein M., 1976).

Los mecanismos que se han descrito para la disgregación de un comprimido son:

- Hinchamiento
- Desarrollo de una red capilar
- Energía liberada por hidratación
- Separación-disosación

Ciertos estudios de investigación han demostrado que no existe relación directa y constante entre el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución pero no cabe duda acerca de la influencia de la primera sobre la segunda. La disgregación la vamos a emplear para darnos una idea orientativa de la uniformidad en cuanto a concentraciones alcanzadas de principio activo en biofase, dentro de un mismo lote de fabricación o interlotes (Colombo P., 1980).

Tal y como hemos hecho referencia con anterioridad, el proceso de disgregación juega un papel fundamental en la biodisponibilidad de un principio activo formulado en comprimidos ya que de ello depende la velocidad y la mayor o menor liberación de principio activo al medio (Ferrari F., 1988). Así, debemos tener en cuenta que las alteraciones en el tiempo de disgregación darían como resultado variaciones en el efecto terapéutico entre distintos lotes.

Existe una relación entre la fuerza de compresión y el tiempo de disgregación, de ahí que sea necesario hallar el valor idóneo de la fuerza de compresión para que sin afectar a la resistencia a la fractura, tenga el menor tiempo posible de disgregación.

Por todo ello, es común el empleo de agentes disgregantes que faciliten esta etapa de control.

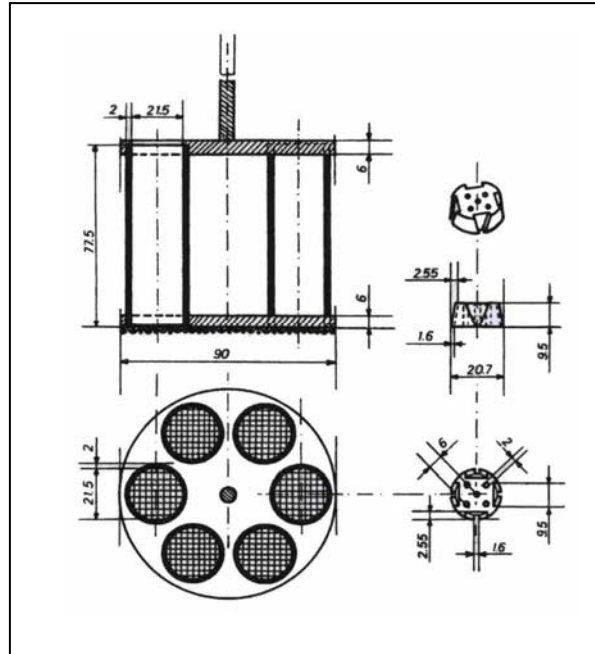
Las condiciones particulares de trabajo que hemos empleado, han sido las siguientes:

- Método y aparato descrito en la Farmacopea Europea, 2<sup>a</sup> edición (Pharma-test, tipo PTZ 1).
- Medio de disgregación:

Indometacina..... Tampón fosfato pH 7,2

Tetraciclina clorhidrato..... HCl 0,1 N

· Temperatura del medio: 37,5 °C.



**Fig. 12:** Aparato de disgregación.

### **III.3.3.**

### **VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN**

### III.3.3.1. TEORÍA DE LA DISOLUCIÓN.

Las normas de velocidad de disolución descritas por las distintas farmacopeas para un determinado número de principios activos presentados en diversas formas farmacéuticas orales, ha hecho necesario garantizar la liberación en el organismo mediante ensayos de disolución en función del tiempo, que vendrán a completar el estudio de disgregación.

El hecho de que un principio activo deba pasar disolverse en los fluidos gastrointestinales con anterioridad a su distribución en diferentes compartimentos del organismo, es decir, su secuencia farmacocinética, ha motivado la puesta a punto de numerosos métodos que con frecuencia han sido realizados de forma paralela.

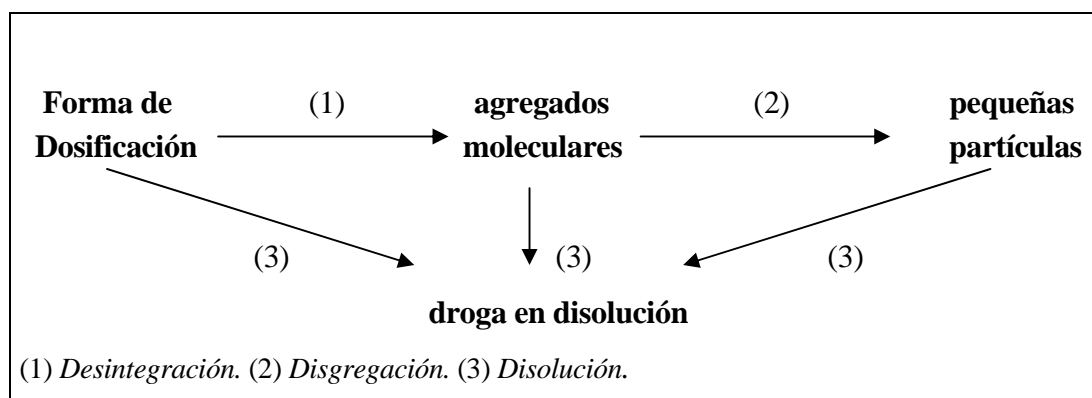
La aparición de nuevas formas farmacéuticas, como las de acción retardada, ha exigido el desarrollo de métodos de control más estrictos. La composición de estas formas farmacéuticas, sobre una matriz inerte, puede ser opuesta a cualquier tipo de disgregación, de manera que la biodisponibilidad del principio activo que se podría prever sería errónea.

En el caso de un comprimido no recubierto, la disgregación es un proceso necesario pero no garantiza qué biodisponibilidad vamos a tener.

Necesitamos por tanto un método simple, reproducible y normalizado para que, en el caso de que uno de los parámetros no estuviera suficientemente definido, no hubiera variaciones en la cinética de liberación de productos idénticos.

Podemos añadir a las exigencias impuestas por las farmacopeas que el conocimiento de las condiciones de liberación a partir de todas las formas sólidas es la base del comportamiento biofarmacéutico.

Un primer acercamiento sobre los distintos procesos involucrados en la disolución de comprimidos como forma de dosificación, se describen en el siguiente esquema.



**Fig. 13:** Procesos de disolución de comprimidos.

La principal conclusión que podemos extraer de dicho esquema es que la disolución comienza al poner en contacto los comprimidos con el medio de disolución y que la velocidad de disolución depende en gran medida de la superficie específica de las partículas de nuestro principio activo (superficie en contacto con el medio), y por lo tanto de la disgregación de éstas desde el estado de agregados a partículas finas (Wagner J.G., 1969).

Son totalmente diferentes las leyes que rigen el comportamiento de una partícula sólida frente a una fase líquida y los mecanismos que participan en el caso de un grupo de elementos sólidos (comprimidos, cápsulas...).

Deben conocerse los factores físico-químicos que influyen en la disolución de los principios activos incluidos en las formas farmacéuticas sólidas, así como el de las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre solvente y soluto.

El producto al disolverse pasa al solvente y constituye una solución, a este fenómeno le llamamos transferencia de materia y está condicionado por una diferencia de concentración que es indispensable para obtener una solución es el denominado factor de potencialidad.

Es necesario resaltar que la disgregación de comprimidos produce transformaciones en la superficie de contacto, además de posibles alteraciones simultáneas de la estructura inter e intragranular de las partículas que lo constituyen.

#### **· Condiciones de intercambio sólido-líquido.**

Podemos distinguir dos tipos de sustancias; los sólidos porosos de estructura esponjosa, y los sólidos divididos que se obtienen con frecuencia por trituración.

En la práctica farmacéutica, habitualmente trabajamos con materias primas porosas sometidas a trituración para conseguir pequeños tamaños de partícula. Estas materias sufrirán transformaciones a lo largo de su proceso de preparación.

La obtención de comprimidos implica un proceso complicado en el que intervienen los siguientes factores:

- Textura de los gránulos elementales.
- Porosidad ligada a la distribución del tamaño de poro.
- Permeabilidad constituida por el apilamiento de partículas y modificada por diversas acciones de densificación (compactación, compresión) o producidas por algún material hidrófobo de la formulación como ciertos lubricantes del tipo del Estearato Magnésico y/o talco. (Robert O., et al., 1989)

Estas características condicionan la humectación de las partículas o agregados, y la posterior penetración en el sólido.

**· Humectación de las partículas.**

El contacto de una partícula con un líquido permite conocer su mayor o menor posibilidad de humectación, la cual va a depender en gran medida de la tensión superficial del líquido.

El ángulo de contacto que forman el sólido y el líquido, varía según la tracción relativa entre estos dos elementos y las propias moléculas del líquido. Para medir la humectabilidad de un polvo medicamentoso, empleamos habitualmente el test de Draves, que consiste en la medición del tiempo que un sólido tarda en hundirse en una solución de tensión superficial previamente determinada.

La teoría de Gibbs explica desde un punto de vista termodinámico, la adsorción que viene expresada por la ecuación siguiente:

$$C_x = \left( \frac{C}{RT} \right) \cdot A \quad (\text{Ec.5})$$

Siendo:

$C_x$ : Exceso de concentración en la superficie respecto a la solución.

$C$ : Concentración en la solución.

$R$ : Constante de los gases perfectos.

$T$ : Temperatura absoluta.

$A$ : Variación de la tensión superficial ligada a la variación en la solución.

**· Fase de penetración.**

La ley de Washburn define la penetración de un líquido en los poros de un sólido. La presión necesaria para que este fenómeno se produzca ( $P$ ), viene determinada por la siguiente expresión:

$$P = 2.T.\cos \frac{A}{r} \quad (\text{Ec.6})$$

Donde:

$T$ : Tensión superficial.

$A$ : Ángulo de contacto sólido-líquido.

$r$ : Tamaño de poros.

Así la velocidad de penetración es inversamente proporcional a la tensión superficial y directamente al tamaño de los poros.

### **· Disolución.**

En el caso que nos ocupa, es decir, comprimidos no recubiertos, las primeras partículas que forman parte del medio de disolución son las externas. Según la ecuación de Ostwald-Freundlich, a medida que el tamaño de las partículas disminuye aumenta la solubilidad, según la siguiente ecuación:

$$\log\left(\frac{S}{S_0}\right) = 4.A.\frac{V}{2,303} \cdot RTd \quad (\text{Ec.7})$$

Siendo:

s: Solubilidad de los finos.

s<sub>0</sub>: Solubilidad de los gruesos.

A: Tensión superficial de las partículas, energía de la superficie del sólido en contacto con la solución.

V: Volumen molar.

d: Diámetro para aumentar la solubilidad.

La parte porosa que se ve desplazada progresivamente hacia el interior, puede constituir un obstáculo en la velocidad de disolución a medida que los poros se van encontrando a mayor profundidad. Las paredes de los poros pueden ser la base de un mecanismo complementario que será la ósmosis del solvente seguida de diálisis del soluto, mejorándose el proceso.

### **· Renovación de capas de líquido del sólido.**

Existen varias teorías relacionadas con el tema.

#### ***a) Teoría del film:***

Nos dice que al estado de equilibrio entre soluto y solvente le corresponde según la primera ley de Fick un flujo J cuyo valor viene expresado por la ecuación (Viscasillas A., 1996).

$$J = -D.\left(\frac{dC}{dX}\right) \quad (\text{Ec.8})$$



Siendo:

D: Coeficiente de difusión constante.

(dC/dX): Gradiente de concentración de un espesor dX.

Si  $m$  es la cantidad disuelta en función del tiempo  $t$  para una superficie de intercambio  $S$ ,  $C_s$  la concentración a saturación en el punto de contacto entre sólido y líquido, y  $C$  la concentración en un punto de la solución fuera de la película líquida que rodea la partícula sólida, la variación instantánea de  $m$  en función del tiempo viene expresada por la ecuación:

$$\boxed{\frac{dm}{dt} = K.S.(C_s - C)} \quad (\text{Ec.9})$$

Siendo  $K$  la constante de velocidad de disolución.

Hablamos de condición "sink" en el caso de que la concentración de soluto en el solvente sea inferior a  $0,1 C_s$ ; cuando esto no se cumple, hablamos de condición "no sink".

El principal mecanismo de disolución es la difusión, siendo laminar el régimen de flujo sobre el sólido. En el transcurso de la disolución observamos cómo la superficie de intercambio se va modificando.

#### ***b) Teoría de la renovación de la superficie de intercambio:***

Nos dice que la transferencia de soluto al solvente se puede expresar mediante la siguiente relación.

$$\boxed{\frac{dm}{dt} = S.\left(\frac{D}{r}\right) + D.(C_s - C)} \quad (\text{Ec.10})$$

Siendo:

S: Superficie de intercambio

$C_s - C$ : Variación de concentración

D: Coeficiente de difusión

r: Radio de las partículas

$dm/dt$ : cantidad de soluto disuelto en función del tiempo

Las dos teorías asumen que el coeficiente de difusión  $D$  es constante, pero esto no siempre es así ya que  $D$  puede disminuir al aumentar la concentración de la disolución, sobre todo en presencia de agentes que puedan aumentar la viscosidad del medio, como es el caso de pectinas, derivados celulósicos. etc.

A la hora de medir la concordancia entre un mecanismo de disolución y su aplicación a través de la medida de la cinética de disolución, es necesario tener en cuenta que las mezclas pulverulentas y las formas farmacéuticas obtenidas a partir de ellas son sistemas particulares polidispersos.

Durante el proceso de disolución, se produce una disminución del tamaño de partícula que puede variar de un tipo de sustancia a otra. La superficie de intercambio entre el sólido y el medio de disolución varía según sea la partícula elemental que tratemos.

### **Cinética de intercambio entre el principio activo y el medio de disolución.**

#### ***a) Intercambio por convección y difusión. Número de Peclet:***

Podemos emplear el llamado número de Peclet para apreciar la importancia relativa de los fenómenos de difusión y convección que rigen la transferencia de materia entre un sólido y el medio de disolución cuya homogeneidad se supone constante, según la expresión:

$$N_p = \frac{(d_a)^2 W}{D} \quad (\text{Ec.11})$$

siendo:

$N_p$ : Número de Peclet

$d_a$ : diámetro del agitador en cm

$D$ : coeficiente de difusión en  $\text{cm}^2/\text{sg}$

$W$ : velocidad angular en rps

Un aumento en el número de Peclet implicaría una mayor importancia del fenómeno de convección mientras que una disminución de  $N_p$  significa el predominio de la difusión.

#### ***b) Disolución en superficie:***

El empleo de un número adimensional nos permite definir la agitación a la que se encuentra sometido un líquido en los distintos recipientes empleados para determinar la

velocidad de disolución según los dispositivos empleados. El número de Reynolds (Nr) relaciona las fuerzas de inercia con las de viscosidad según la siguiente expresión.

$$\boxed{Nr = \frac{d^2 \cdot w \cdot p}{n}} \quad (\text{Ec.12})$$

Siendo:

N: viscosidad dinámica

p: densidad

d: diámetro del agitador

w: velocidad angular

Para valores inferiores a 2000, podemos decir que nos encontramos en régimen laminar y para valores superiores, en régimen turbulento.

#### **- Regímenes de disolución.**

Durante el proceso de disolución de un principio activo incluso en un medio poroso, como por ejemplo un comprimido, observamos una competición entre la cinética física y la cinética química en la interfaz entre soluto y solvente (Shekerdjiski R. et al., 1992). Los casos que debemos tener en cuenta son:

- Cuando el producto es muy soluble, es el régimen difusional el que controla la velocidad de liberación del principio activo.
- Cuando el principio activo es poco soluble, el control es ejercido por el régimen químico, es decir, la solubilidad de éste en el medio de disolución para una temperatura determinada.

Los fenómenos que se producen durante la disolución de un principio activo en un medio poroso fueron propuestos por Le Goff en un esquema en el que se expone que en régimen laminar el solvente rodea a cada partícula formando una capa continua denominada capa límite.

El solvente penetra en los poros del comprimido en función de su tensión superficial y tamaño de los mismos, asegurándose la renovación del solvente, primero por disolución y después por convección, y así es como se completa el ciclo de disolución de un fármaco.

### **Cinética de disolución**

El control de la liberación del principio activo contenido en comprimidos obtenidos por compresión directa, se realiza por medio de una sola cinética, pudiéndose prever su biodisponibilidad.

En el caso de comprimidos multicapa o con varios núcleos, nos encontramos con la superposición de varias cinéticas, como son las de orden 0, orden 1, etc.

Generalmente, el resultado final sólo es accesible para los métodos de medida que proporcionan la concentración de soluto en el medio de disolución.

La velocidad con que el principio activo se dispone a la disolución está condicionada por su solubilidad, la naturaleza física de la parte no soluble del comprimido, como la humectabilidad y porosidad, y las fuerzas de unión entre partículas del principio activo y de los excipientes insolubles.

Cuando la composición del medio en términos de concentración de principio activo no varía o la variación sea tan pequeña que podamos considerarla bajo las condiciones "sink", el pH no cambia de forma significativa, y las condiciones hidrodinámicas también sean constantes, podremos afirmar que se trata de un fenómeno continuo.

Por último, la determinación de la cinética de disolución de un principio activo en un determinado medio de disolución, exige que el parámetro variable existente sea la concentración de principio activo liberado al medio.

### **III.3.3.2. FACTORES OPERACIONALES QUE INFLUYEN EN LA LIBERACIÓN Y DISOLUCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS.**

#### **a) Fuerza de compresión y porosidad del comprimido.**

Para estudiar este factor, nos apoyamos en los siguientes puntos.

- Considerar el diámetro de los poros y su distribución, pero no la porosidad global.
- El realizar unos estudios adecuados de preformulación, puede disminuir la influencia negativa de las fuerzas de compresión excesivamente elevadas.
- Existencia de una fuerza de compresión óptima para cada formulación.
- Elevación de la temperatura durante el proceso de compresión y análisis de las posibles transformaciones que pueden ocurrir sobre el principio activo.

#### **b) Tipo de máquina de comprimir.**

Los comprimidos obtenidos con máquinas rotatorias presentan un mejor reparto de la fuerza aplicada durante la compresión que los obtenidos con máquinas excéntricas, los cuales presentan mayor dureza correspondiente al punzón superior. Para conseguir un mejor reparto de las fuerzas en el seno del comprimido, recurrimos al empleo de lubricantes adecuados que actúan disminuyendo las fuerzas de fricción entre las partículas; así conseguimos una mayor homogeneidad en cuanto a dureza, porosidad y velocidad de disolución del principio activo (Córdoba Borrego M., 1987).

#### **c) Método de fabricación.**

Al realizar la compresión directa, el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución sólo dependen de los excipientes empleados (Laperyre F., 1984).

Estos excipientes, deberán presentar propiedades aglutinantes en seco y favorecer el flujo. En algunos casos pueden aparecer problemas de aglomeración y fusión parcial entre las partículas, y la distribución porosimétrica suele encontrarse en rangos bastante pequeños. La disgregación se produce en forma microgranular o coloidal y la incorporación de derivados hidrófilos no hidrosolubles, como el almidón y las celulosas, atraen el agua al interior del comprimido facilitando la disolución del principio activo (Viscasillas J. et al., 1984).

### **III.3.3.3. FACTORES DE LA FORMULACIÓN QUE INFLUYEN EN LA LIBERACIÓN Y DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS.**

La biodisponibilidad de los principios activos incluidos en comprimidos, depende en gran medida de los excipientes empleados en su elaboración. Esta dependencia será tanto mayor cuanto menor sea la dosis de principio activo por comprimido, así como en el caso de los principios activos de lenta absorción.

Sucesos corrientes que se manifiestan en las interacciones entre principio activo y excipiente son la formación de principios activos poco hidrosolubles o, en el caso contrario, de complejos insolubles que dificultan dicha disolución.

Los factores de formulación que presentan una mayor influencia en el proceso de disolución del principio activo son los siguientes:

#### **a) Diluyentes.**

Si nos encontramos en el caso de una baja dosificación de principio activo y una difícil absorbabilidad, el estudio de la naturaleza y características del diluyente deberá ser detallado y cuidadoso (Girol L., 1991).

Es frecuente que nos encontremos con problemas de adsorción como en el caso del caolín, bentonita, hidróxido de aluminio o carbonatos de calcio y magnesio. Por ello, se prefieren diluyentes hidrosolubles como la lactosa y ciertos productos procedentes de la hidrólisis de almidón, especialmente si el principio activo es hidrófobo.

Determinados factores físicos del proceso, pueden afectar a la velocidad de disolución de nuestros principios activos dependiendo del comportamiento del diluyente empleado. Así, un aumento en la fuerza de compresión puede incidir de forma diferente dependiendo de éste. Estudios realizados por Khan y Rhodes señalan que un aumento en la fuerza de compresión produce un aumento en la velocidad de disolución si empleamos fosfato dicálcico como diluyente; mientras que si utilizamos celulosa microcristalina la relación es inversa (Frislid K., 1982).

#### **b) Aglutinantes.**

Sería lógico pensar que los productos que aumentan la viscosidad y que son utilizados en solución en el caso de la granulación vía húmeda, reducirían la liberación y la disolución de los principios activos. Aunque ha sido demostrado que la viscosidad que producen estos

agentes reduce la velocidad de disolución, no se ha comprobado que exista relación directa entre la velocidad de disolución y la viscosidad.

**c) Disgregantes.**

Los agentes disgregantes tienen la misión de favorecer el paso del medio de disolución al interior del comprimido.

Delonca realizó una clasificación de los disgregantes en tres grupos (Rubinstein M., 1976).

- 1.- Los que actúan por hinchamiento en presencia de agua sin disolverse.
- 2.- Los que se disuelven más o menos rápido en agua hinchándose y originando un gel. El mecanismo de disgregación es similar al caso anterior pero la viscosidad desarrollada por el disgregante puede aumentar el tiempo de disgregación.
- 3.- Los almidones. Este grupo vamos a clasificarlo aparte porque sus características son especiales y su mecanismo de acción es distinto según el caso; pueden actuar por hinchamiento, formación de una red capilar que aumenta la porosidad y favorece la penetración del agua, etc.(Ferrero M.C. et al.,1996).

**d) Lubrificantes y antiadherentes.**

Por lo general se trata de excipientes de naturaleza hidrofóbica, motivo que origina la humectación y por tanto, la disolución del principio activo. Puede ocurrir lo contrario, que se produzca un recubrimiento en forma de película de las partículas del principio activo dificultando de esta manera su disolución. El punto de fusión de los excipientes antiadherentes derivados de ácidos grasos, como son los estearatos y palmitoestearatos, así como su viscosidad puede influir sobre la velocidad de disolución de los principios activos de la fórmula. Como norma general, podemos decir que aquellas sustancias que tengan un punto de fusión bajo producirán un mayor retardo en la velocidad de disolución (Mollgaard Andersen F. et al., 1984).

Igual que ocurría en el caso de los disgregantes, cada formulación completa tiene una concentración óptima de lubricantes y antiadherentes.

Otro factor que hay que tener en cuenta en los lubricantes derivados de ácidos grasos es su HLB, que puede modificar la velocidad de disolución del comprimido.

### **III.3.3.4. DESARROLLO DE UN ESTUDIO DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DURANTE LA ETAPA DE PREFORMULACIÓN: CONDICIONES DE TRABAJO EMPLEADAS EN NUESTRO ESTUDIO.**

Los estudios de velocidad de disolución pueden ser enfocados desde tres puntos de vista (Diebold S. M., 1998):

- Estudio de disolución de una sustancia pura, como es el principio activo, en uno o varios medios de disolución.
- Estudio de un mismo principio activo en diferentes formas farmacéuticas.
- Control de la cinética de disolución con la finalidad de verificar que la fabricación de un lote ha sido correcta dándonos una información que completa el estudio de disgregación o simplemente, como parámetro de medida de la biodisponibilidad que se consigue al desarrollar el estudio de una nueva formulación, como estudio final y definitivo, de un buen desarrollo galénico (Abede A. et al., 1991).

En nuestra memoria se desarrolla dicho estudio, con el fin de controlar la solubilidad de nuestros principios activos, manteniendo constante el medio de disolución, variando la composición de las formulaciones objeto de estudio. En base a los resultados obtenidos se indicarán las formulaciones más adecuadas para alcanzar el objetivo que nos marcamos.

#### **- Equipos empleados.**

Los aparatos que se emplean de un modo más generalizado en el test de disolución podemos clasificarlos en: (Lamparter E., 1992).

- Dispositivos con agitación externa, agitando el recipiente.
- Dispositivos con agitación interna, donde el agitador se encuentra sumergido en el medio de disolución.
- Aparatos con flujo continuo.
- Dispositivos mixtos.

El aparato que hemos empleado en nuestro trabajo se encuadra entre aquellos que disponen de agitación interna y se encuentra descrito en la Farmacopea Europea, 2ª edición.

Las variaciones con que podemos encontrarnos son:

a) La muestra se introduce en el dispositivo de agitación.

(aparato tipo I, USP 23/NF 18)

- Dispositivo con cesta oscilante de movimiento vertical.



- Dispositivo con cesta rotatoria de movimiento circular.

En ambos casos tenemos una serie de características definidas en cada Farmacopea que caracterizan al aparato. Luz de malla que constituye la cesta, número de movimientos por minuto, volumen del medio de disolución.

b) La muestra se introduce directamente en el medio de disolución, dispositivo de agitación con paletas (aparato tipo II, USP 23/NF 18).

#### **- Medios de disolución empleados.**

Los medios de disolución más utilizados que recogen las Farmacopeas, son los siguientes:

- **Solución ácida:** NaCl (2,0 g), HCl concentrado (7 ml), Agua destilada (800 ml), NaOH 1N csp pH 1,5, completar a 1 litro.
- **Solución alcalina:**  $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$  (0,87 g), agua destilada csp 25 ml, NaOH 0,2 N (190 ml), agua destilada (700 ml), HCl 1N ajustar pH, completar a 1 litro.
- **Jugo gástrico artificial:** NaCl (2 g), pepsina (3,2 g), HCl concentrado (7 ml), Agua destilada csp 1 litro.
- **Jugo intestinal artificial:**  $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$  (6,8 g), agua destilada csp 250 ml, NaOH 0,2 N (190 ml), agua destilada csp 400 ml, Pancreatina (10 g), NaOH 0,2 csp pH= 7,5; completar a 1 litro.

#### **\* Condiciones de trabajo empleadas en nuestro estudio.**

##### **· COMPRIMIDOS DE INDOMETACINA.**

- **Equipo:** Aparato de test de disolución tipo I, USP 23/NF 18, 1995; con 6 vasos, (TURU GRAU), descrito en Farmacopeas.
- **Medio de disolución:** Tampón Fosfato pH 7,2 (750 ml).
- **Temperatura:** 37,5°C.
- **R.P.M. del sistema de cestillos giratorios:** 100.

· **COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA CLORHIDRATO.**

- **Equipo:** Aparato de test de disolución tipo II, USP XXIII; con 6 vasos, (TURU GRAU), descrito en farmacopeas.
- **Medio de disolución:** HCl 0,1 N (900 ml).
- **Temperatura:** 37,5°C.
- **R.P.M. del sistema de paletas giratorias:** 75.

Los intervalos de toma de muestra son variables en ambos casos en función del  $t_{40}$ ,  $t_{63,2}$  y  $t_{80}$  esperados según la formulación.

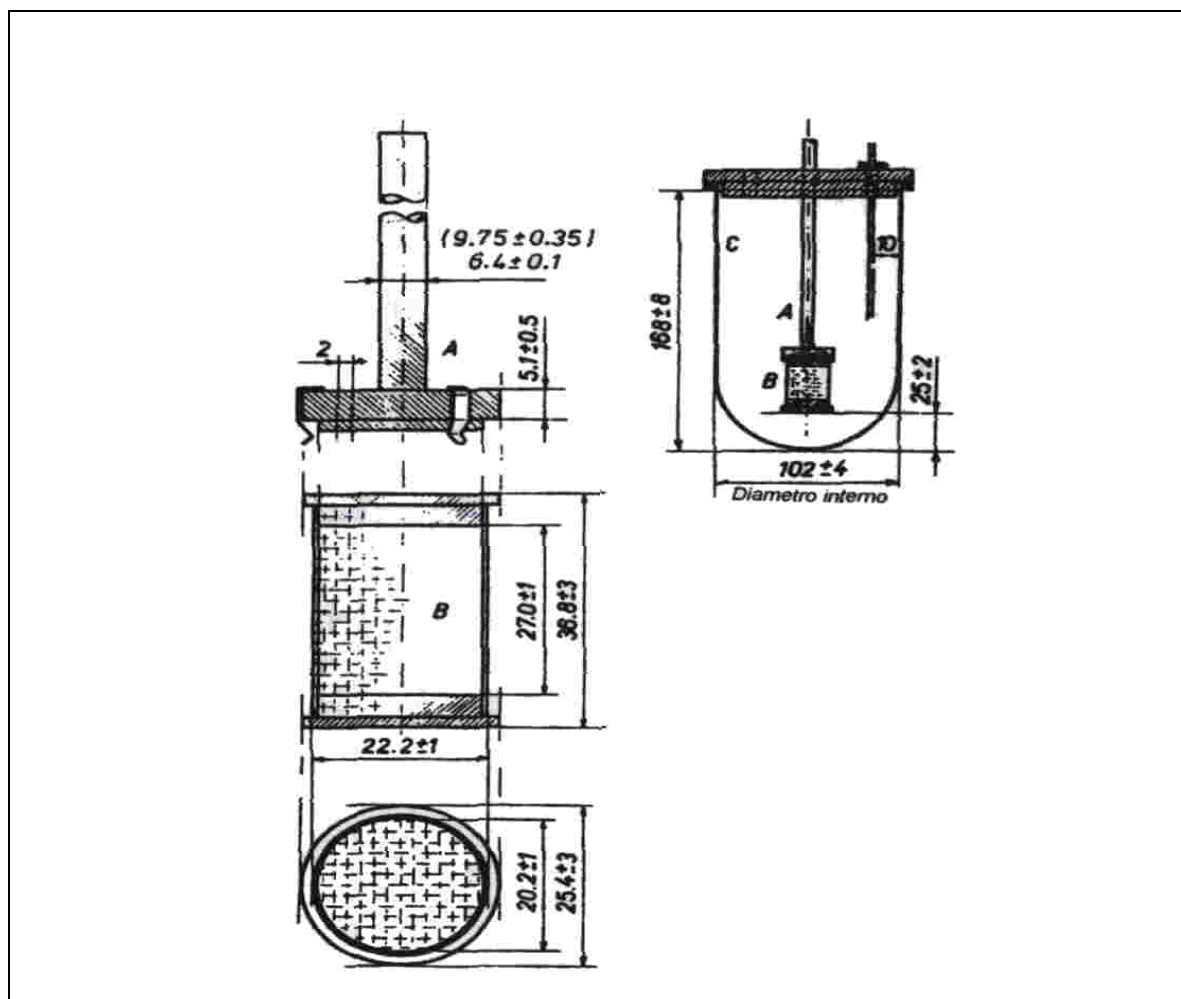


Fig. 14: Aparato de velocidad de disolución tipo I.

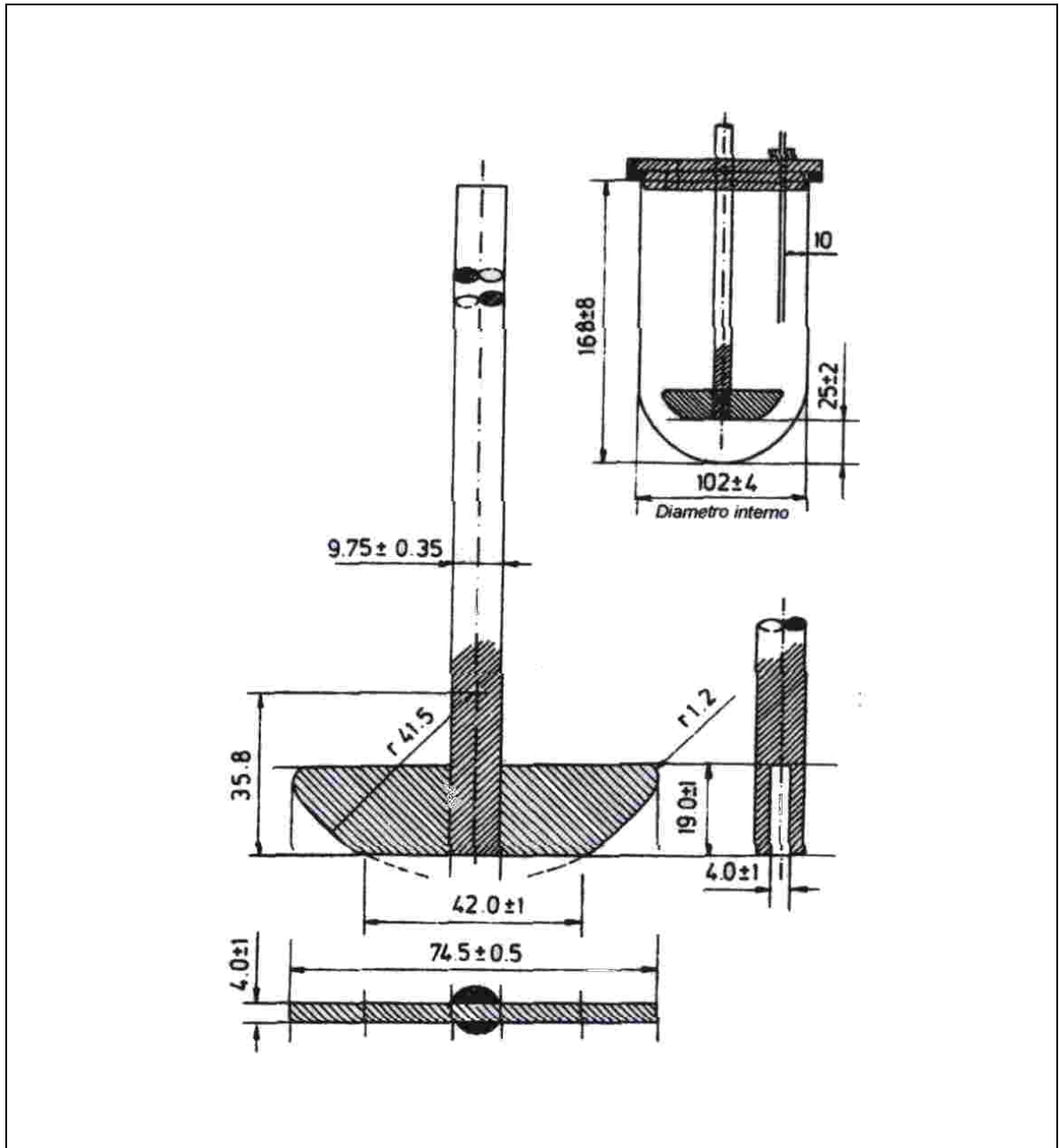


Fig. 15: Aparato de velocidad de disolución tipo II.

### III.3.3.5. INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS EXPERIMENTALES: MODELOS CINÉTICOS Y PARÁMETROS MATEMÁTICOS UTILIZADOS.

Cualquiera que sea la forma como se desarrolle la disolución de un fármaco, podrá expresarse mediante una ecuación en la que se pondrá de manifiesto la concentración de fármaco en función del tiempo. Lo que no está tan claro es la clase de función a la que corresponde. En todos los casos se podrá establecer una ecuación que represente el modelo cinético a partir de medidas obtenidas experimentalmente.

En el primer modelo empleado por Higuchi en 1963, el estudio de curvas de disolución sigue la siguiente ecuación.

$$Q = K.t^{1/2} \quad (\text{Ec.13})$$

Siendo el termino K el utilizado para representar la constante de velocidad de disolución propia y característica de cada proceso bajo las mismas condiciones experimentales. Cada cinética está caracterizada por su constante K.

La determinación de la cinética de un proceso deberá realizarse experimentalmente utilizando un modelo gráfico y otro analítico que nos permite el cálculo de una serie de parámetros y así seleccionar el tipo de cinética más adecuada para nuestros comprimidos (Polli J.E. et al., 1997). Los modelos cinéticos estudiados en nuestro trabajo son los siguientes.

#### **a) Cinética de orden cero.**

Es el modelo cinético que podemos observar en los casos en que una pequeña cantidad de producto sólido se disuelve en un gran volumen de disolvente. La situación en la que la cantidad que se disuelve es despreciable se presenta cuando la cantidad disuelta no excede en un 10% del coeficiente de solubilidad del producto.

También se ajusta adecuadamente a datos de disolución de formas farmacéuticas que mantienen constante su superficie durante todo el proceso (Pabón C. et al., 1996).

Partiendo de una cantidad de soluto determinado, la disolución del mismo estará en función del tiempo e irá aumentando según una constante de velocidad de disolución llamada K. La variación de la concentración con respecto al tiempo vendrá definida para una cinética de orden cero, por la ecuación.

$$\frac{dC}{dt} = K \quad (\text{Ec.14})$$

Donde observamos que la velocidad de disolución es independiente de la concentración de soluto en el medio. Si integramos entre los tiempos 0 y t, la expresión resultante será la siguiente.

$$\boxed{C = K.t} \quad (\text{Ec.15})$$

La representación gráficamente de los valores de concentración frente al tiempo, da como resultado una recta cuya pendiente se corresponde con la velocidad de disolución.

### **b) Cinética de orden uno.**

Es el tipo de cinética más frecuente entre los métodos "no sink", donde la superficie de intercambio disminuye de forma exponencial con el tiempo y es a su vez directamente proporcional a la cantidad de fármaco disuelto (Brossard & Wouessiedjewe, 1990).

La representación gráfica de los valores de cantidad de principio activo cedida con respecto al tiempo no da lugar a una recta como ocurría en el caso anterior, sino una curva de tipo signoideo.

En la cinética de orden uno, la velocidad de disolución depende de la concentración presente en el sistema y de que el proceso sea o no reversible (Macheras P. et al., 1995); la siguiente ecuación matemática define un proceso no reversible de orden uno.

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = K.C} \quad (\text{Ec.16})$$

Siendo C la cantidad de principio activo disuelto en el medio a un tiempo t, y K como la constante de velocidad de disolución de orden 1. Podemos definir, además, el valor m como la cantidad de fármaco no disuelto a un tiempo t, cuyo valor disminuirá con el tiempo de una manera exponencial según la expresión.

$$\boxed{m = m_0 \cdot e^{-Kt}} \quad (\text{Ec.17})$$

Con esta expresión podemos llevar a cabo una linearización correspondida con el modelo cinético de Wagner y Gibaldi (1971). Si definimos  $m_0$  como la cantidad inicial de medicamento añadido al medio y asumimos que m es igual a la cantidad de principio activo que se disuelve en el medio en el infinito, podemos sustituir en la ecuación anterior y expresar los valores de manera porcentual, según la siguiente expresión.

$$\boxed{\text{Ln}m = -Kt.\text{Ln}(100 - C)} \quad (\text{Ec.18})$$

Gráficamente representamos los valores de  $\text{Ln}(100-C)$  frente al tiempo, donde la pendiente de la recta obtenida se corresponde con el valor negativo de la constante de velocidad de disolución.

Esta cinética permite caracterizar la disolución de formas farmacéuticas que ceden el principio activo a través de una estructura porosa (matrices erosionables).

### c) Cinética de Hixson-Crowel o de la raíz cúbica.

Este modelo matemático empezó a utilizarse para explicar la disolución de un fármaco a partir de sistemas multiparticulares (Labres M. et al., 1978), pudiendo ser también aplicado a matrices erosionables.

Este modelo admite que la variación que sufre la superficie del sólido durante la disolución es función directa de la que experimenta la raíz cúbica del cuadrado del volumen del mismo. Esta relación se basa en razones geométricas, debidas a la forma habitual que presentan los cristales de la mayoría de las drogas, tendentes a la forma esférica (Cid E. et al. 1981). Se cumple que:

$$\boxed{S = K.V^{2/3}} \quad (\text{Ec.19})$$

La ecuación representativa de esta cinética, será:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = -K_d.V^{2/3}} \quad (\text{Ec.20})$$

luego, al integrar en términos de medicamento disuelto:

$$\boxed{(Q - Q_0)^{2/3} = -K_d.T + Q^{2/3}} \quad (\text{Ec.21})$$

Esta cinética se aplica a formas farmacéuticas que regeneran en medio líquido las partículas cristalinas originales a partir de las cuales se obtiene: (Del Río Alvarez L.A., 1990).

- Polvos cristalinos.
- Cápsulas de gelatina dura preparadas a partir de mezcla simple de los componentes de la formulación.
- Comprimidos elaborados por compresión directa.
- Matrices erosionables.

#### d) Cinética de Weibull.

En 1951, Weibull y su grupo de colaboradores, representados por las siglas RRSBW, (Resin, Ramler, Sperling, Benett y Weibull) describió la función más general que puede ser aplicada a la mayor parte de las curvas de disolución que se pueden obtener experimentalmente, y que proporciona una idea muy concreta de la cinética del proceso (Labastre M.,1992). Posteriormente, Langenbücher en 1972 introdujo este modelo cinético en el estudio de curvas de disolución. Su expresión matemática es la siguiente.

$$\frac{W_d}{W_0} = 1 - \exp\left[\frac{-(t - t_0)^\beta}{A}\right] \quad (\text{Ec.22})$$

Donde,  $W_d$  es la cantidad de principio activo acumulado disuelto,  $W_0$  es la cantidad total de fármaco que puede llegar a disolverse, y donde  $\beta$  y  $A$  son constantes. Estos parámetros dependen de las propiedades físicas de las unidades de dosificación y de la naturaleza del medio de disolución (Zeev Elkoski, 1997).

$A$ , es el parámetro de escala de tiempo, y define el tiempo en el que se realiza el proceso de disolución.  $A$  es reemplazada en la fórmula por el tiempo de disolución  $T_d$ , ya que éste aporta mayor información del proceso, siendo su relación matemática:

$$A = (T_d)^\beta \quad \text{Ec.23}$$

$T_d$  representa, como demostraremos más tarde, el tiempo requerido para que el 63,2 % del principio activo se disuelva ( $t_{63,2\%}$ ) a partir de  $t_0$ .

La ecuación quedaría.:

$$\frac{W_d}{W_0} = 1 - \exp\left[-\frac{(t - t_0)^\beta}{T_d^\beta}\right] \quad \text{Ec.24}$$

Si entendemos como "m", la fracción de principio activo cedido respecto al total.

$$m = \frac{W_d}{W_0} \quad (\text{Ec.25})$$

Y, tomando logaritmos:

$$\log[-\ln(1-m)] = \beta \cdot \log(t - t_0) - \beta \cdot T_d \quad (\text{Ec.26})$$

La linearización de la ecuación, representa gráficamente el  $-\ln(1-m)$  frente a  $(t-t_0)$  en escala logarítmica, como expresión del tiempo de disolución ( $T_d$ ). Si hacemos corresponder el valor de  $-\ln(1-m)$  con el ordinal 1 en dicha escala,

$$-\ln(1-m) = 1 \quad (\text{Ec.27})$$

entonces

$$(1-m) = e^{-1} \quad (\text{Ec.28})$$

y

$$m = 0,632 \quad (\text{Ec.29})$$

Con lo que el  $T_d$ , realmente representa el tiempo requerido para que el 63,2 % de la droga se disuelva (asumiendo que la cantidad de droga que puede ser disuelta en el medio de disolución no exceda el límite de solubilidad).

$\beta$ . Es el parámetro del modelo de Weibull y define el tipo de cinética con la que cursa el proceso de disolución. Dependiendo del valor de  $\beta$ , obtendremos distintos tipos de curvas, que se asemejaran a un tipo concreto de cinética.

Así si:

$\beta = 1$ , la curva puede ser exponencial, próxima a una cinética de orden uno.

$\beta < 1$ , la curva presenta una fuerte pendiente en su parte inicial, cuanto más se aproxime el valor de  $\beta$  a cero, más se asemejará a una cinética de orden cero.

$\beta > 1$ , la cinética es de orden superior, la curva toma una forma sigmoidea.



De acuerdo con Gibassier y colaboradores (1982).

$\beta > 1$  caracterizan a cinéticas que transcurren lentamente.

$\beta < 1$  caracterizan a cinéticas que transcurren rápidamente.

En los primeros estadios de un proceso de disolución, la existencia de un tiempo de latencia  $t_0$ , puede ser debido a la propia disgregación del comprimido.

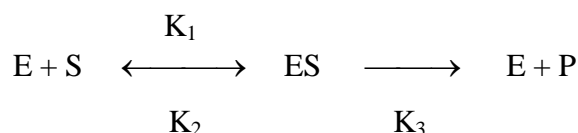
Al realizar el análisis de regresión lineal de un proceso de disolución aplicando la cinética de Weibull, si  $0 < t_0 < 2$ , se obtiene un valor para el coeficiente de correlación elevado. Que se obtenga un valor elevado para el coeficiente de correlación, indica que comparado con la disolución, la disgregación se realiza rápidamente (Macheras P., 1995).

La cinética de Weibull tiene el inconveniente de que en procesos con largos tiempos de disolución y en formas de liberación controlada presenta ciertas desviaciones de linealidad que se manifiestan en las curvas de velocidad de disolución a concentraciones cercanas al 20% y 8% de fármaco disuelto, es decir, al principio y final de la curva (Langebücher F., 1976).

La gran cantidad de factores que influyen en el proceso de disolución, provocan que ningún modelo cinético se ajuste totalmente al proceso; con el fin de obtener mayor información y exactitud a cerca de la disolución de los fármacos formulados, nos apoyaremos una serie de parámetros independientes del proceso. Estos son principalmente la eficacia de disolución y los momentos estadísticos.

#### e) Cinética de Michaelis-Menten.

En 1913, Leonor Michaelis y Maud Menten, propusieron un modelo cinético que explicaba la velocidad de catálisis de algunas enzimas en función de la concentración de sustrato. Este modelo era el más sencillo de los que pueden explicar las propiedades cinéticas de muchas enzimas.



La expresión matemática que define esta reacción se denomina ecuación de Michaelis-Menten; esta ecuación justifica los datos cinéticos que se representan en la fig. X. Donde V se define como el número de moles de producto que se forman por segundo y

$K_M$  (constante de) es la concentración de sustrato  $[S]$ , a la cual la velocidad de reacción se hace la mitad de su valor máximo.

$$V = V_{\max} \cdot \frac{[S]}{[S] + K_M} \quad (\text{Ec.30})$$

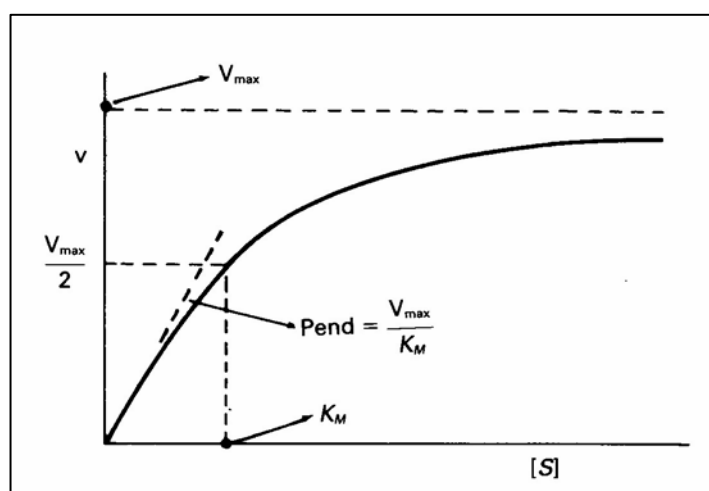


Fig. 16: Cinética de Michaelis-Menten

El programa mmfit, nos permite ajustar la ecuación de Michaelis-Menten a un proceso cinético de saturación, en nuestro caso, el proceso cinético de disolución de la asociación [Tetraciclina ·HCl – HPβ-ciclodextrina]. Se obtienen así mejores resultados que con el uso de cinéticas más convencionales anteriormente descritas. De ahí que nos hayamos decantado por dicha cinética de saturación para el estudio comparativo del proceso de disolución de los comprimidos de Tetraciclina ·HCl – HPβ-ciclodextrina formulados (formulas I, II, III y IV) para el desarrollo del estudio de estabilidad objeto de nuestro trabajo.

#### f) Parámetros amodelísticos.

##### \* Eficacia de disolución.

Es un parámetro introducido por Khan y Rhodes en 1975 para la evaluación de la disolución in vitro, que se define como el área bajo la curva de disolución a un tiempo  $t$ , expresado como un porcentaje del rectángulo descrito para la disolución 100% en el mismo tiempo (Bernabes M.T., 1979).

El valor de la eficacia de disolución se calcula según la expresión.

$$E.D.(\%) = \left( \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100}^t} \right) \times 100 \quad (\text{Ec.31})$$

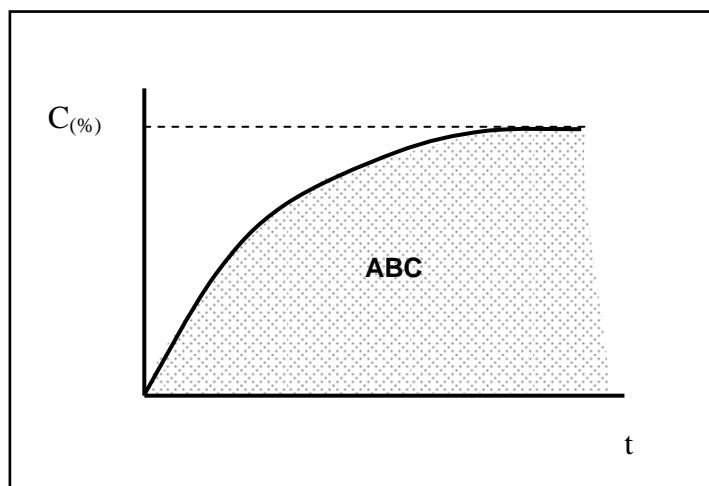


Fig. 17: Eficacia de disolución.

#### \* Momentos estadísticos.

La teoría de momentos estadísticos puede ser aplicada a prácticamente todos los tipos de datos de disolución. Este método es especialmente utilizado cuando se realiza una correlación “*in vitro* - *in vivo*” de los resultados obtenidos tras el estudio de disolución de un fármaco.

En nuestra memoria nos ayudará a establecer las posibles diferencias en los perfiles de disolución de las distintas formulaciones en nuestro estudio comparativo, apoyándonos en los valores de tiempo medio disolución (MDT) obtenidos.

El número de moléculas disueltas o no, y su movimiento en el seno de un líquido, es regido por una función de probabilidad. En un estudio de disolución, la cantidad de fármaco disuelto a lo largo de un tiempo, puede considerarse como una función de distribución normal de frecuencias, con un valor medio y una varianza determinada (Vila Jato J.L. et al., 1989).

Los momentos son, por lo tanto, variables aleatorias y representan un conjunto de parámetros de una curva que permite la correlación más general y directa entre funciones de tiempo.

En un proceso de disolución pueden considerarse tres momentos estadísticos.

- **Momento de orden cero (AUC)**, es el área bajo la curva de velocidad de disolución.
- **Momento de orden uno (MDT)**.
- **Momento de orden dos (VDT)**, que es la varianza del MDT.

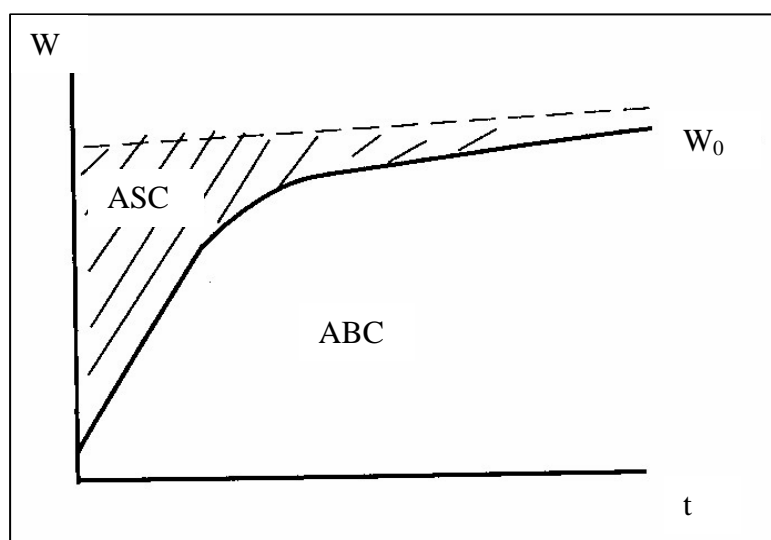
**· Tiempo medio de disolución. (MDT)**

Se define como el tiempo medio de residencia del principio activo en estado sólido en el seno de una disolución.

Se puede calcular a partir de las curvas acumuladas de disolución; su expresión matemática es la siguiente (Shan-Yang L. et al., 1990)(Brockmeier D. et al., 1982):

$$\boxed{\text{MDT} = \frac{\text{ABC}}{W_0}} \quad (\text{Ec.32})$$

Donde, ABC es el área entre curvas y  $W_0$  es la cantidad máxima de principio activo susceptible de disolverse. ABC puede ser estimada algebraicamente, si la función que describe el proceso es conocida o aritméticamente; en este último caso para el cálculo del MDT, es necesario conocer el tiempo en el cual el proceso de disolución se completa.



**Fig. 18.-** Momento de orden uno (MDT).

El MDT puede también estimarse de forma aproximada como parámetro modelo dependiente, en aquellos procesos de disolución que cursan según una cinética de orden uno, como la inversa de la constante de velocidad de disolución  $K_d$ .

**f) Tiempos de disolución puntuales. ( $t_x$ )**

Determinan de una manera aproximada el tiempo necesario para que se disuelva un porcentaje del principio activo. Así, el  $t_{50}$  representa el tiempo que tarda en disolverse el 50 % del fármaco dosificado (Udeala & Aly, 1987).

La comparación de un único valor  $t_x$  entre un grupo de formulaciones de un mismo principio activo no es válida para explicar el proceso. Es posible que dos o más formulaciones presenten un mismo valor o parecido de  $t_x$ , y presenten cinéticas de disolución muy diferentes. Este problema se puede solucionar comparando varios parámetros puntuales. En nuestro trabajo calculamos el  $t_{40}$ ,  $t_{80}$  y el  $t_{63,2}$ , este último a partir de la cinética de Weibull, por lo tanto, como parámetro modelo dependiente.

#### **III.4.**

### **COMPRESIÓN DIRECTA**

### **III.4.1.**

#### **EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA: PROBLEMAS HABITUALES**

**\* Propiedades físicas, comportamiento en la compresión directa.**

La caracterización de los diluyentes, implica el estudio de las propiedades que influyen en su comportamiento y sus posibles variaciones dependiendo de los demás componentes de la formulación y la naturaleza del principio activo. Principalmente nos preocupará su comportamiento durante el proceso de compresión, las posibles modificaciones que puedan sufrir durante su almacenamiento, las denominadas propiedades estáticas, como son el tamaño, la forma, su densidad, higroscopicidad y las propiedades dinámicas, como la capacidad de flujo y su compresibilidad. (Shangraw R.F., 1991)

Se han realizado estudios comparativos entre diferentes diluyentes de compresión directa (celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, maltosa-dextrosa cristalizada, etc.) donde se señalan las diferencias entre sus propiedades físicas y su comportamiento en la compresión directa. (Plaizier Vercammem J.A., 1993)

Así, la permeabilidad que presenta el fosfato dicálcico es debida a su facilidad de fragmentación después de la compresión. En el caso de la celulosa microcristalina, se produce un aumento de su porosidad y del tamaño de los poros debido a la ruptura de puentes de hidrógeno que se forman tras la compresión. El estudio indica que el aumento de la fuerza de compresión por encima de 10 N / cm<sup>2</sup>, afecta de modo significativo al proceso de disgregación.

Las limitaciones de cada excipiente vienen dadas por sus propiedades y comportamiento, aspectos que se recogen en las distintas farmacopeas, códigos, formularios, etc.

**a) Tamaño de partícula y distribución granulométrica.**

El tamaño de partícula influye en la fluidez y compresibilidad de los materiales. El hecho de que los distintos excipientes (lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico) puedan obtenerse con distinto tamaño de partícula condiciona sus propiedades y forma de actuar.

Polvos con tamaño de partícula superior a 100 micrómetros fluyen libremente mientras que para tamaños menores a 50 micrómetros, el flujo se vuelve defectuoso al aumentar las fuerzas interparticulares.

Una distribución granulométrica heterogénea es motivo de malas características de fluidez, aunque la existencia de un pequeño porcentaje de finos en su composición favorece la velocidad de deslizamiento del excipiente.



Se ha estudiado la influencia del tamaño de partícula sobre la compresibilidad, y por tanto, sobre la dureza adquirida por los comprimidos. Se sabe que sustancias que sufren una elevada fragmentación al ser sometidas a compresión (fosfato dicálcico, sacarosa), su tamaño de partícula no influye decisivamente en la dureza de los comprimidos. El mismo efecto se obtiene en estudios realizados con bicarbonato sódico (material que sufre una reducción importante al ser sometido a deformación plástica) como diluyente (Alderborn G., 1988).

Sin embargo, en estudios realizados con lactosa microcristalina como excipiente, la capacidad de compresión es inversamente proporcional al tamaño de partícula. Se sabe que las lactosas microcristalinas de pequeño tamaño de partícula presentan un reordenamiento particular más adecuado.

### **b) Forma de las partículas**

La forma de las partículas también influye en la compresibilidad y fluidez. Así, partículas de forma esférica o semejante proporcionan una mayor dureza (a veces excesiva) a los comprimidos obtenidos pero presentan buena fluidez; mientras que partículas filamentosas e irregulares configuran un excipiente con excelente compresibilidad, ya que las partículas se encuentran entrelazadas y unidas por puentes de hidrógeno tras la compresión aunque presentan problemas de velocidad de deslizamiento y fluidez.

El almacenamiento de polvos de tamaño inferior a 20 micrómetros provoca la formación de aglomerados, éstos presentan las mismas propiedades de compresibilidad y dureza que las partículas esféricas.

### **c) Estado cristalino**

La existencia de polimorfos en algunos excipientes explica las diferencias de comportamiento de un excipiente frente a la compresión. Por ejemplo, al utilizar distintos tipos de lactosa cristalizada, celulosa microcristalina, obtenemos distintos resultados en cuanto a la fuerza de compresión y dureza de los comprimidos.

El comportamiento de un excipiente constituido por distintos morfos, viene determinado por el porcentaje de cada uno, del grado de cristalización y en menor medida del porcentaje de agua de cristalización y de las propiedades de fragmentación.

Las propiedades físicas de los excipientes pueden modificarse durante su almacenamiento, y por tanto su comportamiento a la hora del proceso de compresión, pudiendo afectar a su fluidez, compresibilidad, etc.

**\* Características para la compresión directa, criterios de clasificación.**

Para realizar una clasificación de los excipientes de compresión directa, podemos seguir los siguientes criterios. (Morthorta S.T.,1976)

**a) Propiedades adecuadas:**

- Coeficiente de variación de peso de comprimidos  $< 0,5\%$
- Coeficiente de lubricación  $> 90\%$
- Fuerza de eyección  $< 750\text{ N}$
- Resistencia a la fractura de los comprimidos  $> 7\text{ Kg}$
- Tiempo de disgregación de los comprimidos  $< 5\text{ minutos}$

**b) Propiedades inadecuadas:**

- Coeficiente de variación de peso de los comprimidos  $> 1,5\%$
- Coeficiente de lubricación  $< 80\%$
- Fuerza de eyección  $> 1,250\text{ N}$
- Resistencia a la fractura de los comprimidos  $< 3\%$
- Tiempo de disgregación de comprimidos  $> 5\text{ minutos}$

Además de la compresibilidad (tendencia de un excipiente a disminuir de volumen bajo el efecto de la presión) se emplea otro parámetro denominado comprimibilidad (capacidad de los excipientes para conferir a los comprimidos una adecuada resistencia a la fractura).

Es importante trabajar en condiciones estrictamente iguales referidas a la mezcla, lubricación, tamaño y forma de los punzones, volumen de la matriz, velocidad de la máquina, condiciones ambientales, etc., para poder comparar los datos obtenidos de estudios encaminados a la caracterización de excipientes y su clasificación (Terry L., 1997).

**\* Mezclas de excipientes para compresión directa.**

Ninguno de los excipientes para la compresión directa reúne todas las características adecuadas, de ahí que en muchos casos es necesaria su mezcla, teniendo en cuenta las características individuales de cada uno y el porcentaje más adecuado para conseguir una mezcla adecuada para nuestros propósitos. Establecemos tres grupos de excipientes: (Andreas Ohm, 1997)

a) Excipientes con propiedades de flujo deficiente que proporcionan propiedades de disgregación adecuadas a los comprimidos (*Avicel PH 102*<sup>®</sup>, *Elcema*<sup>®</sup>, *Sta Rx 1500*<sup>®</sup>).

b) Excipientes de flujo adecuado que dan lugar a comprimidos con elevado tiempo de disgregación (*Encompress*<sup>®</sup>).

c) Excipientes con propiedades de flujo adecuadas que dan lugar a comprimidos que se disgregan por disolución (lactosa anhidra, Lactosa SD, *Emdex*<sup>®</sup>, manitol granular).

Los comprimidos más adecuados se obtienen por mezclas de excipientes de los grupos (a) ó (c), con buenas propiedades de disgregación, con otros de los grupos (b) o (c), con buenas propiedades de flujo.

### **III.4.2.**

#### **PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA, TECNOLOGÍA EMPLEADA**

Hasta hace algunos años, la técnica más importante empleada para la fabricación de comprimidos requería una granulación previa del polvo que constituía el comprimido. Este modo de proceder perseguía el objetivo de conseguir un granulado de flujo libre y una mezcla de excipientes y principio activo con las características necesarias para ser comprimida.

En la actualidad el descubrimiento de nuevos diluyentes para la compresión directa, acompañados de sofisticadas tecnologías en los equipos empleados, han dado lugar a un proceso de compresión más rápido y sencillo que llamamos compresión directa.

La realidad es que existen pocas sustancias químicas que pueden ser sometidas a compresión directa (ClNa, ClK, ácido acetilsalicílico), y siendo posible su compresión, su disgregación no se produciría o debería realizarse por medio de una disolución previa con el retraso que ello supone en cuanto a la liberación y biodisponibilidad del principio activo. Esto condiciona la necesidad de que otras sustancias que modifiquen positivamente la capacidad de flujo, compactación compresibilidad, y disgregación que presenta el principio activo individualmente.

Con el término de compresión directa definimos el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados ya sean diluyentes, lubricantes, disgregantes. Para lograr dicho proceso sin tratamiento previo se deben cumplir dos premisas:

- Unas propiedades de flujo y deslizamiento que permitan un correcto y regular llenado de la matriz de compresión.
- Una compactibilidad que permita la creación y mantenimiento de las fuerzas de unión entre sus partículas.

Algunos de los excipientes más empleados en compresión directa son la celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón pregelatinizado.

**\* Ventajas de la compresión directa.**

Las ventajas que presenta la compresión directa son:

- Simplicidad de las operaciones (reproductibilidad)
- Coste/economía
- Eliminación de calor y humedad
- Excelente disociación de las partículas
- Estabilidad
- Uniformidad en el tamaño de partícula

De todas ellas, una de las más importantes es la economía. Si la compresión directa no supusiera un enorme ahorro, su interés sería mucho menor. Este ahorro se produce en distintas áreas: reducción en el tiempo de procesado, costo, requisitos de fabricación, piezas de equipo y aparatos (granuladoras, secadoras), espacio, energía, material en circulación, personal, documentación exigida por normas de buena fabricación (GMP).

En el proceso de fabricación, encontramos dos factores comunes tanto en la granulación vía húmeda como en la compresión directa; estos factores son el mezclado y la compresión.

La compresión directa presenta la ventaja de poder ser utilizada con fármacos termolábiles y/o higroscópicos, que no son capaces de soportar la exposición a la humedad y al calor, exposición que sí sufrirían al utilizar la granulación vía húmeda. Además, factores como la viscosidad y la proporción de solución de aglutinante para granular, así como el método de mezclado, la humedad relativa, la tamización en seco, etc., condicionan la densidad y el tamaño de partícula de los gránulos, influyendo igualmente en las propiedades de compactación. Asimismo los ciclos de secado pueden producir cambios en el equilibrio de humedad contenida, en el desmezclado y en la migración de principios activos solubles a la superficie de los gránulos que se están secando. (Van der Voort K., 1998)

Otra de las ventajas más significativas de la compresión directa es la buena disgregación que se obtiene del comprimido, posibilitando que cada partícula primaria de droga (en estado de polvo) sea liberada desde la masa del comprimido y esté disponible para su disolución. De manera que al disolverse antes, afecte positivamente a la disponibilidad del fármaco. En contraposición, se sitúa la granulación por vía húmeda donde el hecho de que pequeñas partículas con una gran área superficial sean aglutinadas en grandes aglomerados, dificulta el incremento de superficie específica para una mayor rapidez de disolución de las drogas.

Los comprimidos preparados por compresión directa, presentan una gran estabilidad tanto química como microbiológica, siendo mínimos los problemas que podemos encontrarnos. Esto es lógico al producirse una reducción del número de manipulaciones y operaciones. Más aún, si tenemos en cuenta que el factor más influyente en su estabilidad es la humedad (Graf E. et al., 1982). Algunos excipientes de compresión directa presentan altos niveles de humedad, que en la mayoría de los casos se encuentra como agua de hidratación, o ligada a superficies por puentes de hidrógeno y por ello, no influye en la degradación de los comprimidos.

La compresión directa garantiza de alguna manera una escasa variabilidad en los perfiles de disolución debido a su mayor estabilidad. Esta ventaja es importante ya que las

especificaciones en los requerimientos de disolución de las formas sólidas de dosificación son cada vez más estrictas por parte de los compendios oficiales.

**\* Limitaciones de la compresión directa.**

La compresión directa tiene una serie de limitaciones que impiden su uso con mayor frecuencia en la fabricación de comprimidos. Deben ser tenidos en cuenta aspectos como las limitaciones tecnológicas de flujo y pegado de las partículas para formar un compactado duro, capacidad de dilución, separación de los polvos, los cuales no evolucionan a la misma velocidad que exige el incremento de la tasa de producción.

Parte de los problemas que nos vamos a encontrar dependen de la dosificación y de la falta de homogeneidad de la mezcla pulverulenta debida a la separación de las partículas de polvo, separación que implica una estratificación de los componentes de la mezcla pulverulenta y una mayor dificultad para la compresión. Esta separación se produce cuando el principio activo constituye un pequeño porcentaje del total de la formulación, también es debida a la existencia de partículas de distinto tamaño y densidad, y con fenómenos de vibración de la máquina de comprimir y la posibilidad de desmezclado durante la fase de compresión (Córdoba Borrego M. et al., 1994).

Las drogas empleadas en altas concentraciones suponen un gran volumen, escasa compresibilidad y baja fluidez que no las hacen aptas para la compresión directa.

La capacidad de dilución se entiende como la capacidad por parte de un excipiente de englobar un producto cualquiera. Esta capacidad depende de la naturaleza del principio activo (su estado cristalino) y del excipiente. El potencial de dilución será la proporción de principio activo que puede ser comprimido adecuadamente con dicho excipiente.

Podemos elegir entre materiales altamente compresibles como es la celulosa microcristalina o sustancias de baja capacidad de dilución como la lactosa secada en spray aunque no es posible dar específicos de la dilución porque esta propiedad depende de la droga en sí misma. En algunos casos se hace necesario emplear máquinas de comprimir con capacidad de precompresión para de esta manera lograr comprimidos que tengan un factor de dilución razonable.

Sería lógico pensar que la solución a este problema estaría en elegir el excipiente con tamaño de partícula o densidad más parecido al de nuestro principio activo (Bolhuis G.K., 1997). Las diferencias existentes deben situarse en un rango estrecho de aceptación, incluyendo un porcentaje pequeño de partículas gruesas y de finos para asegurar que los huecos entre las partículas más grandes de droga y excipiente están rellenos por las de tamaño más pequeño.

Aspecto fundamental de la compresión directa es la elección de los excipientes adecuados, puesto que del acierto dependerá el triunfo o fracaso de la formulación. Siempre tendremos en cuenta que las dos características fundamentales que deben tener los diluyentes y aglutinantes son: una buena fluidez y una adecuada compresibilidad.

La capacidad de flujo del polvo para comprimir es un factor crítico ya que va a influir en la calidad del producto, más concretamente, en la uniformidad de peso y de dosificación de los comprimidos, y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

Características inadecuadas de compresibilidad de la mezcla pulverulenta, el estado de los punzones y de la matriz de la máquina de comprimir afectan a la resistencia a la fractura, friabilidad y fenómenos de descabezamiento (capping) de los comprimidos (Terry L, 1997). Un material adecuado para la compresión directa debe tener un módulo de elasticidad bajo y una elevada plasticidad.

Esto conduce a la necesidad de estudiar tanto las características reológicas como de compactibilidad del producto para comprimir durante la fase de preformulación.

El proceso de compresión de nuestro trabajo se llevó a cabo utilizando una máquina tipo excéntrica (J. Bonals, modelo B, tipo 30), con matriz de doble cámara, y punzones de 10 y 12 mm de diámetro; el proceso de compresión se realizó previa validación y ajuste de la máquina de comprimir, fijando los parámetros de resistencia a la fractura y uniformidad de masa para cada formulación a pie de máquina (Rudolf H. et al., 1998; Muñoz A., 1993).



### **III.5.**

## **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS**

### **III.5.1.**

## **ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE**

La técnica de **espectrofotometría UV-visible**, como método analítico nos permite la determinación de una magnitud sistemática de dicho método, determinación cuantitativa, caracterizada por su alta precisión, alta sensibilidad y simplicidad; y directa en cuanto que vamos a comparar la energía absorbida por la muestra problema, frente a la absorbida por una muestra patrón (estándar de referencia) de concentración conocida (De Luna Navarro M.J. et al.,1987).

La absorbancia de una disolución es el logaritmo decimal de la inversa de la transmitancia T para una radiación monocromática. Se expresa según la expresión (Ley de Lambert-Beer)(Gazy A.A. et al., 1993).

$$A = \log \frac{1}{t} = \log \frac{I_0}{I} \quad (\text{Ec.32})$$

donde:  $T = I/I_0$ ,

$I_0$  = intensidad de luz monocromática incidente.

$I$  = intensidad de luz monocromática transmitida.

En ausencia de otros factores físico-químicos, la absorbancia medida (A) es proporcional al espesor de la capa atravesada y a la concentración (c) de la sustancia disuelta, según la ecuación.

$$A = E.c.b \quad (\text{Ec.33})$$

donde: E = coeficiente de absorción molar si c se expresa en moles litro y c en centímetros.

La expresión  $A^{1\%}_{1 \text{ cm}}$  representa el coeficiente de absorción específica de una sustancia referido a la absorbancia de dicha sustancia con una concentración de 10 g/l medida a una longitud de onda determinada en una capa de 1 cm de espesor y a una temperatura de  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ .

La magnitud de nuestro método será la concentración de principio activo disuelto en función del tiempo, calculada a partir de medidas de absorbancia.

Cuando sobre las moléculas de nuestras sustancias activas incide una radiación electromagnética adecuada, ésta absorbe parte de esta energía de forma específica y

proporcional a su concentración, produciéndose una transición de electrones que es detectada por el espectrofotómetro UV-visible (Castellano M., 1995).

La representación gráfica de la energía absorbida frente a la longitud de onda de la radiación incidente es una línea de absorción conocida como espectro. La región del UV-visible del espectro se extiende desde unos 200 a 800 nm. Cuando las monografías de los códigos señalen un valor para la posición de un máximo de absorbancia, para una cierta sustancia y en unas determinadas condiciones, se admite que su valor puede diferir no más de  $\pm 2$  nm.

La propia USP 23, especifica la técnica de espectrofotometría para la medida de la concentración de principio activo disuelto en el ensayo de velocidad de disolución en el caso de formas farmacéuticas orales de nuestros principios activos Indometacina y Tetraciclina Clorhidrato.

Siguiendo las especificaciones dadas por las Farmacopeas, se ha desarrollado un método de valoración. Dicho método ha sido adecuadamente validado y está detalladamente descrito en la parte experimental de la presente memoria.

Se estudió la posible influencia, variación, solapamiento o desplazamiento en la señal de absorbancia de los distintos componentes de la formulación respecto a la señal que originan individualmente los principios activos en solución. Para ello se realizaron de forma individual y en conjunto, los barridos espectrales de los componentes de la formulación; así como distintas series de medidas puntuales a longitud de onda de trabajo, sin encontrar variación significativa en la señal de absorbancia.

La técnica de espectrofotometría UV-visible, también nos ha permitido valorar la cantidad de Tetraciclina clorhidrato remanente en el estudio de estabilidad; ya que fue esta técnica analítica la seleccionada para el detector que forma parte del equipo cromatográfico utilizado.

Antes de comenzar el desarrollo de un método analítico de cuantificación, se debe comprobar el buen estado y funcionamiento del instrumental empleado, en nuestro caso, un espectrofotómetro UV-visible tipo Beckman DU-6; su calibración debe realizarse periódicamente y atendiendo a unas especificaciones que marca las Farmacopeas, y que han detallado distintos autores (Roman Castillo E., 1993)(Ettlin & Rodero, 1994-95).

### **III.5.2.**

## **CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN**

La **cromatografía líquida de alta resolución** es una técnica analítica de separación de sustancias en la que interviene una fase móvil líquida, con función principal de transporte, y la fase estacionaria contenida en una columna que selecciona el mecanismo de separación y que está constituida por un sólido de granulometría fina, por un líquido que impregna un soporte sólido o por un soporte sólido que se modifica químicamente, por introducción de grupos orgánicos (Real Farmacopea Española, 1º Ed., 1999).

La distribución de los componentes de la muestra se debe a la interacción de las moléculas del mismo con las moléculas de cada fase, debido a la existencia de varios tipos de fuerzas intermoleculares (fuerzas iónicas, polares, dispersivas, etc) que definen los mecanismos o tipos de cromatografía existentes (Raymond & Scott, 1997). Estos son principalmente:

- Adsorción.
- Partición.
- Exclusión.
- Intercambio iónico.
- Afinidad.

Los componentes básicos del equipo instrumental son un **reservorio**, uno o más depósitos que suministran la fase móvil, un sistema de bombeo, **bomba**, que hace circular la fase móvil a presión constante y flujo predeterminado, un **inyector** (jeringuilla, válvula de inyección, inyector automático), como mecanismo para introducir la muestra. en el sistema. Una **columna**, que contiene la fase estacionaria. Un **detector**, que informa mediante una magnitud universal o una propiedad selectiva de la separación efectuada por la columna y proporciona datos que permiten una evaluación cualitativa y cuantitativa de los resultados, generalmente se basa en la espectrofotometría de absorción aunque también se emplean la refractometría, la fluorometría, métodos electroquímicos, etc (Croublels S. Et al., 1994). Asociado al detector se acopla un **registrador**, que permitirá obtener gráficamente los cromatogramas, haciendo además las funciones de integrador.

La temperatura de columna cromatográfica debe mantenerse constante. La composición de la fase móvil puede ser fija durante toda la cromatografía (elución isocrática) o variar según un programa definido (gradiente de elución).

Después de la separación de los componentes de la muestra, la siguiente etapa es la de la cuantificación de la cantidad de alguno o todos ellos.

La magnitud del pico puede relacionarse con la respuesta del detector y ésta con la cantidad o concentración de las sustancias analizadas. La cuantificación puede realizarse manualmente, por medio de un integrador digital, o por un ordenador, a partir de la medida de la altura o del área del pico.

La elección de la medida de alturas o áreas requiere conocer el efecto de la variación de los parámetros cromatográficos (factor de capacidad, factor de asimetría, número de platos teóricos, caída de presión, retención) en la precisión de cada aproximación. Las especificaciones de cada columna proporcionan variaciones en una serie de características intrínsecas a éstas, eficacia, resolución, retención, y que se determinan con el cálculo de una serie de parámetros (Armstrog & James, 1990).

### **- Retención.**

La retención de los solutos por una columna puede medirse en unidades de longitud, tiempo o volumen; la retención de una columna viene dada por dos parámetros:

- **Factor de capacidad ( $K'$ ):** que nos da la relación entre los tiempos que los solutos invierten en la fase estacionaria y en la fase móvil. Cuanto mayor sea este factor más retenido queda el soluto en la fase estacionaria.

$$K' = \frac{t_s}{t_m} = \frac{t_R - t_m}{t_m} \quad (\text{Ec.34})$$

Donde:  $t_s$  es el tiempo de retención corregido.

$T_m$  es el tiempo muerto.

$T_R$  es el tiempo de retención.

- **Factor de selectividad ( $\alpha$ ):** de separación ó retención relativa, caracteriza la distancia entre dos picos consecutivos. Se obtiene separación sólo con valores mayores de 1.

$$\alpha = \frac{K_2}{K_1} \quad (\text{Ec.35})$$

**- Eficacia.**

Al atravesar las moléculas de soluto una columna se produce un ensanchamiento de la banda, la magnitud de dicho ensanchamiento determina la eficacia de la columna, la cual puede expresarse en términos de números de platos teóricos (N) ó altura equivalente de plato teórico (H). La eficacia de la columna será tanto mayor cuanto mayor sea N.

$$N = \frac{L}{H} = 16 \cdot \left( \frac{1}{W} \right)^2 = 16 \cdot \left( \frac{t_R}{W_t} \right)^2 \quad (\text{Ec.36})$$

Donde: L es la longitud de la columna.

W es la anchura del pico.

$W_t$  es la anchura del pico en minutos.

**- Resolución ( $R_s$ ).**

Se entiende por resolución la medida cuantitativa de la separación alcanzada entre dos picos contiguos. Cuando  $R_s$  es igual a 1, los picos se consideran razonablemente bien separados; valores  $< 1$ , indican pobres separaciones. Considerándose valores  $< 0,8$ , separaciones insuficientes.

La resolución se puede calcular a partir de la expresión.

$$R_s = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{0,5 \times (W_1 + W_2)} \quad (\text{Ec.37})$$

Donde:  $t_{R1}$  y  $t_{R2}$ , designan respectivamente las distancias, en milímetros, sobre la línea de base entre el punto de inyección y las perpendiculares trazadas desde los máximos de los picos contiguos.

$W_1$  y  $W_2$ , designan las anchuras de los picos respecto a las tangentes en la línea base.

Existen distintos métodos para establecer la cantidad o concentración de los componentes de las muestras.

**- Método del estándar externo.**

Se calcula la ecuación de la recta (gráfica de calibración) a partir de muestras estándar o patrones que contienen concentraciones conocidas de los compuestos de interés. Éstos se procesan e inyectan con el mismo procedimiento que las muestras problema. El coeficiente



de determinación ( $r^2$ ) nos dará una medida de la relación lineal o no, en ese tramo de la recta, entre la respuesta y la concentración.

En general, se obtiene una precisión adecuada inyectando estándares varias veces al día, haciendo los ajustes adecuados de la pendiente para compensar los cambios en los parámetros instrumentales. Los cambios en la pendiente se consideran válidos cuando al valor calculado en la inyección más reciente se desvía del valor calculado previamente en más de 2 veces la desviación estándar de la precisión del método.

#### **- Método del estándar interno.**

Con este procedimiento, se añade a la muestra desconocida una concentración fija de un compuesto conocido (estándar interno) para originar un pico en el cromatograma separado del analito.

Este método aumenta el error de precisión del análisis, pero compensa otros posibles errores producidos por algún pequeño cambio en el sistema cromatográfico.

Con este método se espera que cualquier pérdida del compuesto de interés en el pretratamiento de la muestra, vaya acompañada por la pérdida de una fracción equivalente del estándar interno. La exactitud de esta aproximación depende de la equivalencia estructural de ambos, de ahí que la elección del estándar interno sea crítica para el método.

El cálculo de la concentración de las sustancias problema se lleva a cabo a través de una recta de calibrado o calculando el factor respuesta ( $F_r$ ), que relaciona las áreas o alturas del patrón conocido y del estándar interno frente a la concentración del compuesto de interés.

$$F_r = \frac{A_p \times C_{St}}{A_{St} \times C_p} \quad (\text{Ec.38})$$

Este factor debe mantenerse constante y a partir del mismo, se calcula la concentración de la muestra problema.

$$C_p = \frac{A_p \times C_{St}}{A_{St} \times F_r} \quad (\text{Ec.39})$$

Antes de comenzar un análisis cromatográfico, tenemos que asegurarnos del buen funcionamiento del sistema cromatográfico calibrando los distintos aparatos instrumentales y comprobando el estado de la fase móvil, que debe ser filtrada y desgasificada. Debe estabilizarse la columna, examinar las muestras preparadas tanto problemas como

disoluciones de referencia (patrones y estándar interno), determinar las cantidades que se deben inyectar para obtener unas respuestas satisfactorias (Aparicio X. et al., 1995).

Debemos seguir una metodología de trabajo adecuada, basándonos en tres posibles fuentes de información.

- Fuente bibliográfica (Métodos estándar, Oficiales, literatura especializada).
- Reproducción de un método ya desarrollado.
- Desarrollo de un método propio.

En la mayoría de las veces, cuando se intenta reproducir un método descrito en la bibliografía o ya desarrollado, se comprueba la necesidad de introducir modificaciones (lo que se llama "optimizar" el método, de acuerdo con nuestros propios medios: instrumentación, tiempo, reactivos, etc.).

El resultado final será un método analítico perfectamente validado para la determinación y separación de nuestro principio activo, Tetraciclina clorhidrato, y su principal producto de degradación, la 4-epianhidrotetraciclina.

### **III.5.3.**

## **PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS**

El término implica un proceso experimental para evaluar si un método es o no adecuado para el análisis.

Se entiende por **validación** la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de fabricación o control es lo suficientemente fiable para producir un resultado preciso dentro de un intervalo definido (Cheng & Dutt, 1993).

Se entiende por **validación prospectiva** cuando se elabora un nuevo método analítico; se utiliza el término de **validación retrospectiva** para metodías repetitivamente utilizadas, no validadas anteriormente y de las que se tiene suficiente documentación acerca del método. La repetición parcial o total de una validación debido a cambios que puedan afectar al método se denomina **revalidación**.

Etapas básicas de la validación (González I. et al., 1996).

- Elaboración de un protocolo de validación.
- Realización de las pruebas de validación.
- Evaluación de los resultados analíticos.
- Informes técnicos.
- Certificado de validación y archivo.

Los parámetros que caracterizan a un método analítico responden a dos criterios (Pharm. Forum, 1988):

- **Practicabilidad.** Fija la dificultad de desarrollar un método en unas condiciones determinadas (velocidad de ejecución, coste, personal, tipo de instrumentación, seguridad).
- **Fiabilidad.** Definen la capacidad de un método para dar los resultados esperados con la seguridad suficiente y manteniendo los criterios fundamentales de validación a lo largo del tiempo. Los parámetros de fiabilidad son (Food & drug Administration Center for drugs and Biologic, 1987):

- Exactitud.
- Linealidad.
- Precisión.
- Sensibilidad, límite de detección y cuantificación.
- Selectividad y especificidad.

### **· Exactitud.**

Indica el grado de acercamiento entre el valor obtenido por el método y el aceptado convencionalmente como valor verdadero. Si la diferencia entre el valor hallado y el verdadero es pequeña la exactitud es buena; la falta de exactitud puede ser por defecto o por exceso.

Un estudio de exactitud debe incluir el análisis repetitivo (3-6 veces) de una serie de muestras de concentración conocida en torno al 80, 100, 120 %, sobre contenido teórico de principio activo, y dentro del rango de linealidad. (Roman Castillo E. 1993)

La medida de la exactitud se realiza mediante el cálculo del porcentaje de recuperación de la cantidad de principio activo presente en la muestra o por la diferencia entre el valor hallado y el verdadero o también por el coeficiente de variación (C.V.).

Se realizarán test estadísticos (*Test t de Student*) para determinar si el valor medio hallado y el valor teórico (100 %) no difieren significativamente para un grado de probabilidad; y (*Test de G-Cochran de las varianzas*) para estudiar si el factor concentración influye en los resultados.

### **· Precisión.**

La precisión es el grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una misma muestra homogénea. Estadísticamente se puede definir como la distribución de los valores analíticos individuales alrededor de un valor medio.

Un estudio de precisión requiere la repetición del análisis de una muestra incluyendo todo el procedimiento analítico, desde la preparación de la muestra hasta su lectura instrumental. Se denomina por tanto ***Precisión del método***. Ésta incluye la medida de (Wilson T.D., 1990):

#### ***· Repetibilidad.***

Es la medida de la precisión de una muestra bajo las mismas condiciones, mismo analista, instrumental, etc.; se determina sobre una serie de alícuotas de una muestra homogénea, y sobre muestras de distinta concentración.

#### ***· Reproducibilidad.***

Es la medida de la precisión de una muestra bajo distintas condiciones: distinto analista, instrumental, días, etc.

· ***Robustez.***

Evalúa los efectos de pequeños cambios en las condiciones operacionales del análisis sobre la fiabilidad del método analítico, como modificaciones en el pH de una fase móvil cromatográfica, sustitución de un solvente por otro al realizar diluciones, etc.

A partir de los valores de la desviación estándar (S.D.) y de los coeficientes de variación (C.V.) de repetibilidad y reproducibilidad podremos definir la precisión de un método.

· **Linealidad.**

Es la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de principio activo en la muestra dentro de un intervalo determinado, bien directamente o bien mediante previa transformación matemática.

Para realizar la medida de la linealidad se debe determinar la recta de calibración que relaciona variante respuesta con la concentración de principio activo presente en la muestra, con o sin transformación matemática previa. Dicha recta de calibración se obtendrá a partir de soluciones patrón de nuestro principio activo, se realizará por triplicado y dentro de un determinado rango de concentraciones.

Con los datos correspondientes de la recta de calibración (Pendiente, ordenada en el origen, su desviación estándar, coeficiente de correlación), se valorar si existe una relación lineal entre la variable respuesta y la concentración de principio activo en la muestra, mediante los test de linealidad y proporcionalidad, incluyendo los siguientes puntos:

· ***Test de linealidad.***

- C.V. de los factores respuesta.
- Significación estadística de la varianza de la pendiente.
- Análisis de la varianza de la regresión.
- Intervalo de confianza de la pendiente.

· ***Test de proporcionalidad.***

- Intervalo de confianza de la ordenada en el origen.
- Significación estadística de la varianza de la ordenada en el origen.

**- Sensibilidad, límite de detección y cuantificación.**

- ***Sensibilidad.*** Es la capacidad de un método de detectar ligeras variaciones de la concentración.
- ***Límite de detección.*** Es la mínima concentración de principio activo que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada.
- ***Límite de cuantificación.*** Es la mínima concentración de principio activo que se puede determinar cuantitativamente con precisión y exactitud aceptables.

**- Selectividad y especificidad.**

Los términos de selectividad y especificidad si se consideran equivalentes, se definen como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente un principio activo, sin interferencias de impurezas, productos de degradación, excipientes que puedan estar presentes en la muestra, etc.

Los estudios de selectividad varían dependiendo del fin que demos al método analítico.

- Métodos de identificación.
- Ensayos de pureza.
- Determinación cuantitativa de un componente.

En este último caso, debe asegurarse que la señal de medida por el método procede únicamente de la sustancia que queremos analizar sin interferencias de excipientes, productos de degradación e impurezas.

### **III.6.**

## **TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS**



En la estimación de las variables estadísticas inherentes a unos datos experimentales concretos están implicadas las ideas de variabilidad, población y muestra.

La variabilidad de los datos puede deberse al instrumento, al operador, al método o a las características de la muestra. La población se define casi siempre indicando las propiedades de los elementos que la componen (en nuestro caso todos los comprimidos que la componen, de composición idéntica, fabricados en la misma máquina de comprimir, bajo las mismas condiciones). La muestra está constituida por un número reducido de elementos extraídos de la población; el tamaño muestral ( $n$ ) es el número de elementos que la componen (Fauli Trillo C.,1993).

Es necesario establecer un plan de muestreo o de recogida de muestras según un procedimiento normalizado de trabajo que garantice que una manipulación es estándar y constante. Para ello hay que tener en cuenta que el muestreo dependerá del objetivo del análisis que se va a llevar a cabo, del tipo de muestra (si es representativa del total de la población o si es selectiva) y de la manipulación, preservación y conservación de la muestra.

Cuando obtenemos experimentalmente una serie de resultados, se nos plantea dilucidar si dichos valores son capaces de representar al conjunto de la población o para obtener una conclusión atribuible a la misma partiendo de una muestra limitada, a través de la utilización del método estadístico del error y empleando como base la abstracción matemática.

Podemos elegir entre una amplia variedad de cuadros de distribución de frecuencias para definir la variación de una serie de medidas de varias muestras, pero la distribución más comúnmente utilizada es la curva de Gauss a una repetición infinita, en la que podemos determinar el valor central ( $m$ ) y el error tipo o desviación estándar de la media ( $S_m$ ). La distribución normal se va a caracterizar porque entre la media y su error tipo a cada lado de la curva Gaussiana se encuentra el 68,27% del área de la curva, es decir, el 68,27% de las observaciones realizadas se encuentran dentro del intervalo ( $m \pm S$ ); el 95% se encuentra en el intervalo ( $m \pm 1,96S$ ), y el 99% en el intervalo ( $m \pm 2,58S$ ). En la gráfica, se puede ver la distribución Gaussiana y los parámetros estadísticos ( $m$  y  $S$ ).

Llamaremos **intervalo de confianza** al margen de tolerancia de la población inaccesible, y **probabilidad de error (p)** a la probabilidad de que dicha población escape de él. Los intervalos de confianza que utilizaremos más habitualmente son los del 5%, es decir,  $p < 0,05$  y los del 1%,  $p < 0,01$ .

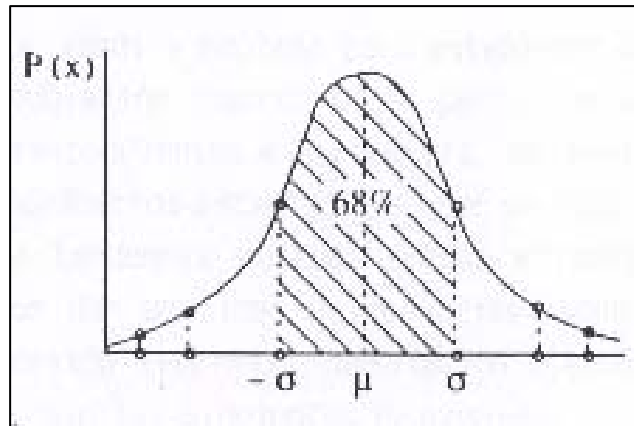


Fig.- Campana de Gauss.

**\* Estimación de una población a partir de una muestra.**

El modo que vamos a emplear para establecer un intervalo de confianza que englobe la población inaccesible a partir de un número (n) limitado de valores ( $X_j$ ) correspondientes a una muestra, se realizará calculando el valor de dos tipos de parámetros estadísticos. Por un lado utilizaremos un parámetro de medida de la tendencia central (media aritmética m), y otro tipo de parámetros que nos dan una idea de la variabilidad de los datos obtenidos, las medidas de dispersión como la varianza y la desviación estándar (S). Dichos parámetros vienen definidos por las siguientes expresiones.

$$S = (S_{n-1}) = \sqrt{\frac{\sum (X_i - m)^2}{n - 1}} \quad (\text{Ec.40})$$

$$m = \frac{\sum X_i}{n} \quad (\text{Ec.41})$$

"S" es la desviación estándar poblacional que se estima a partir de una muestra mediante la expresión anterior obtenida por la corrección de Bessel.

El coeficiente de variación de Pearson (C.V.), es independiente de la unidad de medida de la variable y permite comparar la variabilidad de las muestras con medidas diferentes, representa la desviación típica expresada como porcentaje de la media.

$$\boxed{C.V = \frac{S}{m} \times 100} \quad (\text{Ec.42})$$

$$\boxed{S_m = \frac{S}{\sqrt{n-1}}} \quad (\text{Ec.43})$$

El intervalo de confianza queda definido por los valores comprendidos en  $m \pm S_m$ ; a veces se obtienen curvas Gaussianas achatadas por usar muestras pequeñas, tanto más achatadas cuanto más disminuya el tamaño a partir de 30. Para estos tamaños de muestra necesitamos un coeficiente corrector progresivo para  $S_m$ , al que denominamos  $t$  de Student y que está perfectamente tabulado. De esta manera, para muestras inferiores de 30, con una media  $m$  y con  $n-1$  grados de libertad, el intervalo de confianza vendrá definido por  $m \pm t \cdot S_m$ .

Todos los estimadores elementales (media, desviación estándar, etc.) son significativos cuando se ponderan en conjunto con la distribución de la probabilidad. Es decir, la probabilidad de que un valor dado resulte dentro de nuestro intervalo de datos. De ahí, la importancia de conocer los límites o intervalos de confianza, muchas veces se recurre a procedimientos gráficos para su cálculo. (gráficas de control)

#### \* Comparación de muestras.

Si queremos realizar un estudio comparativo entre dos muestras A y B, obtenidas de modo experimental, debemos comprobar si los resultados pueden ser atribuidos al azar. De no ser así, diremos que existe entre las dos muestras una diferencia estadísticamente significativa para un grado de seguridad determinado; usaremos una probabilidad del 95%, es decir,  $p = 0,05$ .

Para realizar este estudio recurrimos a comprobar la homogeneidad de los valores de cada muestra, si la diferencia entre sus medias ( $m_A - m_B$ ) es mayor a la que podría darnos el azar.

En nuestros estudios emplearemos un test  $t$  de Student, comparando el valor de  $t$  tabulado para  $(n_A + n_B - 2)$  grados de libertad y una probabilidad  $p = 0,05$  con el obtenido experimentalmente a partir de la siguiente ecuación:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\frac{S^2}{n_A} + \frac{S^2}{n_B}}} \quad (\text{Ec.44})$$

Siendo  $S^2$  la varianza combinada de las dos muestras calculada por la fórmula siguiente:

$$S^2 = \frac{(n_A - 1)S_A^2 + (n_B - 1)S_B^2}{(n_A - 1) + (n_B - 1)} \quad (\text{Ec.45})$$

Una vez que hemos obtenido los valores de  $t$  experimental y  $t$  tabulado, los casos posibles que podemos tener serán los siguientes.

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$  : no existe diferencia significativa entre los valores medios de las dos muestras para una probabilidad del 95%.

$t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$  : si existe diferencia significativa.

También debemos comprobar que las varianzas sean homogéneas, y para verificar esta hipótesis recurrimos a la prueba de la  $F$  de Fischer-Snedecor calculando la varianza correspondiente a cada una de las dos muestras y después dividimos la mayor entre la menor, obteniendo como resultado la  $F$  experimental con la siguiente expresión.

$$F_{\text{exp}} = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad (\text{Ec.46})$$

La tabla  $F$  de Fischer-Snedecor presenta las máximas desproporciones que el azar permite con  $n-1$  grados de libertad.

El fin de todos estos estimadores es evaluar con criterios objetivos, esto es, estimadores numéricos, la calidad y variabilidad de los resultados experimentales.

### **III.7.**

## **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

### **III.7.1.**

## **OBJETIVOS. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO**

Cuando los medicamentos se preparaban casi exclusivamente en las oficinas de farmacia, la preocupación por su estabilidad a lo largo del tiempo era relativamente pequeña. El farmacéutico preparaba las fórmulas magistrales destinadas a un solo enfermo, en pequeña cantidad y para consumo inmediato.

En un reducido número de casos los medicamentos se podían inactivar como consecuencia de interacciones o incompatibilidades, pocas en número y casi siempre previsibles y evitables. Las causas de inestabilidad no llegaban a actuar en el breve periodo de tiempo que el medicamento tardaba en consumirse (Fauli Trillo C., 1993).

Con la industrialización prácticamente integral del medicamento se conocería sólo su fecha de preparación. Las causas de alteración que no solían producir efectos apreciables al cabo de unas horas o días, pueden afectar al medicamento parcial o totalmente durante un prolongado periodo de tiempo.

Con el paso del tiempo, los requisitos legales sobre la determinación de la vida media de los medicamentos se han ido incrementando por parte de las autoridades sanitarias. El conocimiento de dicha vida media puede obtenerse mediante estudios de envejecimiento natural o acelerado (Haase M., 1995). En ambos casos habrá que conjuntar las observaciones visuales con el tratamiento estadístico de los datos obtenidos en diversos ensayos analíticos.

Un medicamento no ofrece valor ninguno si no se puede garantizar su validez durante un determinado periodo de tiempo. Los estudios de preformulación están encaminados a la caracterización de la estabilidad del producto (estabilidad propia del principio activo y posibles interacciones con excipientes) y al planteamiento de las medidas necesarias para mejorar su estabilidad (cuál es el pH óptimo, la labilidad frente a la humedad, temperatura, oxígeno...)(A.E.F.I., 1993).

El objetivo de las pruebas de estabilidad es obtener una información que permita hacer propuestas sobre la fecha de caducidad del medicamento, determinada por su periodo de validez y recomendar las condiciones de almacenamiento, determinando cómo varía la calidad de un medicamento dependiendo del tiempo y bajo la influencia de una serie de factores medioambientales. En este sentido, se entiende por calidad de un medicamento, sus cualidades terapéuticas correspondientes a sus principios activos (su pureza y ausencia de productos de degradación), así como sus propiedades organolépticas, físico-químicas y microbiológicas (Calpena A.C. et al., 1990). Además hay que considerar la posible toxicidad derivada de la existencia de productos tóxicos procedentes de la degradación del principio activo, y cuya determinación y limitaciones deben fijarse en la etapa de preformulación.

La estabilidad química de un medicamento se suele expresar por el tiempo de vida 90% ( $t_{90}$ ), lo que define el periodo de validez de un medicamento, tiempo necesario para que el principio activo se degrade hasta un 90% de la dosis inicial presente en la forma de dosificación. Normalmente son las Farmacopeas las que especifican el periodo de validez de un principio activo (Fauli Trillo C., 1993).

A lo largo del seguimiento de la estabilidad de un producto en la fase de estudio de formulación se generan y completan todos los datos necesarios para el dossier de registro, de manera que pueda asegurarse que se cumple los requerimientos marcados por las normas de Correcta fabricación y Control de Medicamentos referente a la existencia de un programa de estabilidad.

Podemos clasificar los estudios de estabilidad en cinco grupos, en función principalmente del desarrollo en que se encuentre la formulación y de los objetivos a que estén encaminados. Así tenemos:

- Preformulación y compatibilidad.
- Formulaciones preclínicas.
- Formulaciones para ensayos clínicos y registro definitivo.
- Estabilidad de productos en el mercado.
- Cambios en el procedimiento o de formulación de especialidades ya comercializadas.

#### **\* Factores que afectan a la estabilidad de un medicamento.**

Son muchos los factores que inciden en la estabilidad de un medicamento desde su preparación hasta el momento de su uso entre los que cabe citar (Grimm W., 1987):

- Incompatibilidades físicas o químicas entre el principio activo y el resto de componentes de la formulación. (Revesz P. et al., 1995)
- Factores medioambientales: temperatura, aire, humedad, luz y microorganismos.
- Factores intrínsecos a la fabricación: tamaño de partícula, pH, solventes utilizados, naturaleza del envase...

Además, existen sinergismos de acción entre ellos, así la humedad, aparte de su acción hidrolizante, cataliza las demás reacciones, principalmente las de oxidación, y su presencia es necesaria para el desarrollo de microorganismos. La elevada temperatura favorece las reacciones químicas con velocidades que oscilan entre el doble y el triple por cada 10°C, reacciones que en su ausencia, se producirían con una velocidad mucho menor.

Las pérdidas de potencia de un medicamento son normalmente consecuencia de un



proceso de **inestabilidad química** siendo las reacciones más comunes la hidrólisis, la oxidación-reducción, epimerización y fotólisis (Karlsen J. et al., 1996; Sakr A. et al., 1993 ).

La degradación química o debida a un excesivo crecimiento microbiano no suele detectarse visualmente como tal, pero suele ir acompañada de un cambio físico (color u olor, formación de un precipitado), indicando la inestabilidad.

Para evitar o retrasar este tipo de reacciones químicas el formulador puede plantear una serie de alternativas, entre las que se encuentran:

- Ajuste del pH de la formulación al de máxima estabilidad del principio activo, lo que se consigue mediante el empleo de soluciones tampón (Casarosa M. et al., 1996).
- Control de la temperatura (Koizumi N. et al., 1997).
- Control de la polaridad del medio (constante dieléctrica).
- Protección frente a radiaciones ultravioleta, visible e infrarrojos (Tonnesen H., 1993), bien con el envase o utilizando recursos galénicos tales como el recubrimiento de comprimidos, microencapsulación del principio activo, etc.
- Restricción de la presencia de oxígeno y uso de agentes antioxidantes (bisulfito sódico, ácido ascórbico, etc.).
- Evitar la presencia de metales pesados y empleo de agentes quelantes ( $\text{EDTANa}_2$ , ácido cítrico, ácido tartárico, etc.).

Los efectos de un proceso de **inestabilidad física** dependen en su mayoría de la forma de dosificación y pueden ser muy numerosos, por lo que nos limitaremos a señalar sólo los más importantes (Yukio A. et al., 1997).

· **Formas sólidas.**

- Alteraciones de la estructura cristalina, transformaciones polimórficas que pueden desarrollarse durante las diferentes etapas del proceso tecnológico o durante su conservación.
- Modificaciones en el estado de agregación de las partículas, un endurecimiento o reblandecimiento de los comprimidos, cápsulas de gelatina, grageas o supositorios, lo que afecta a la disgregación y liberación del principio activo.
- Alteraciones en el estado de hidratación por eflorescencia o higroscopicidad, pudiendo aparecer el envase empañado o con alguna gotita de líquido. Además esto puede provocar que las formas de dosificación se adhieran unas a otras.
- Existencia de abultamientos en el recubrimiento de comprimidos.

- Alteraciones en la superficie de comprimidos no recubiertos, resultantes de la rotura, exfoliación o agrietado de los mismos, hinchazón, moteado, decoloración.
- Formación de gas en polvos, granulados y comprimidos efervescentes que producen un hinchamiento de su masa.

· **Formas líquidas y semisólidas.**

- Aparición de turbidez y precipitados en disolución, principalmente debidos a cambios en los factores que influyen en la solubilidad de los principios activos (temperatura, pH) o por pérdidas de disolvente debidas a permeabilidad de los envases, consiguiendo que se sobrepase el límite de solubilidad.
- Alteraciones en la homogeneidad de distribución en sistemas multifásicos, por rotura de emulsiones, pérdida de suspensibilidad por sedimentación, crecimiento de cristales, lo que conlleva cambios en sus características organolépticas.
- Crecimiento microbiano, formación de gas.
- Cambios de consistencia, separación de fases, formación de grumos en formas semisólidas.

La **inestabilidad biológica** surge como consecuencia de contaminaciones con microorganismos de distinta procedencia (materia prima, aire ambiental, utillaje). Este problema se manifiesta principalmente en formulaciones líquidas o semisólidas por su contenido de agua y se ven favorecidas por componentes y excipientes de la formulación que constituyen un buen medio de cultivo (Denyer & Baird, 1990).

Los microorganismos pueden ser responsables de la aparición de turbidez, malos olores, enmohecimiento, gases y productos de degradación (fenómenos de enranciamiento), reacciones pirogénicas.

La medida más eficaz frente a la inestabilidad biológica es la esterilización, exigencia para las formas parenterales, y un adecuado acondicionamiento por medio de la incorporación de conservantes con capacidad bactericida y bacteriostática.

Las especialidades que contienen conservantes para evitar la contaminación microbiana deben ser sometidos a un control de contenido al menos al principio y al final del estudio de estabilidad (y previamente al final del periodo de caducidad sino coincide con este último). Se pueden realizar bien un test de efectividad frente a contaminación microbiana inducida o bien una valoración química del contenido en conservantes. Una vez determinada

la concentración mínima eficaz de conservante, se suele elegir la valoración química. Si el tiempo en el que se alcanza la concentración mínima eficaz de conservante fuera menor que el periodo de validez o caducidad, caven dos soluciones:

- Aumentar la cantidad de agente conservante inicial.
- Disminuir el periodo de validez.

### **III.7.2.**

## **ESTABLECIMIENTO DE UN PROTOCOLO DE ESTABILIDAD**

Para conocer la estabilidad de los fármacos y sus formas de dosificación, es preciso realizar estudios en condiciones análogas a las previstas durante la preparación y conservación de la formulación. Estos estudios a tiempo real difieren de los acelerados, realizados frecuentemente en la etapa de preformulación, con el objeto de predecir de forma rápida el comportamiento de un principio activo y poder adoptar las medidas adecuadas para mejorar su estabilidad (Fernández A., 1997). Para ello se somete al principio activo y/o formulación a condiciones extremas de temperatura, humedad, luz, etc.

El protocolo básico de un estudio de estabilidad de un principio activo o de una especialidad farmacéutica en desarrollo o ya comercializada debe contener los siguientes puntos (A.E.F.I., 1993):

- Descripción completa del envase.
- Número de lotes para ensayar e identificación de los mismos.
- Condiciones de almacenamiento.
- Periodicidad de los análisis.
- Cantidad de muestra.
- Análisis para realizar y métodos utilizados.
- Documentación.

#### **· Tipo y tamaño del envase.**

Los envases utilizados tanto en ensayos a tiempo real como acelerados serán los mismos que los utilizados durante su almacenamiento y en la distribución (I.C.H.-Q1A, 1999). Si hay varias presentaciones (blister, frascos de cristal o polietileno), se realizará un estudio distinto para cada tipo de envase; se escogerá el envase de mayor volumen, siendo preferente su estudio por ser el de mayor riesgo de contaminación.

#### **· Número de lotes.**

El número de lotes que se han de analizar para un estudio de estabilidad, tanto acelerado como a tiempo real, dependerá de las siguientes condiciones:

- 1.- Nuevos productos o en etapa de preformulación, cambios significativos de la formulación o en el proceso (3 lotes, preferentemente consecutivos).
- 2.- Productos ya comercializados (1 lote de cada 50 ó uno al año).
- 3.- Cambios no significativos en la formulación o acondicionamiento (2 lotes, preferentemente consecutivos).

En las circunstancias 1 y 3, se llevará a cabo en paralelo un estudio de estabilidad control de un lote fabricado bajo las condiciones previas al cambio introducido.

En estudios de estabilidad a tiempo real, la duración mínima debe ser de un año para los 3 lotes. El tamaño de cada lote también será el menor utilizado para su producción en planta piloto y seguirá el mismo proceso de manufacturación que en el proceso final (I.C.H.-Q1A, 1999).

**· Condiciones de almacenamiento.**

Las condiciones exigidas para un estudio de estabilidad dependen del tipo de estudio que se realice:

***- Estudios a tiempo real.***

El tamaño de los lotes analizados durante el estudio de estabilidad a tiempo real, debe permitir cubrir todo el estudio (al menos 12 meses) y posterior seguimiento (periodos de reanálisis), así como en el caso de posteriores revisiones cuyos datos deben quedar documentados en su correspondiente dossier y suministrados a las autoridades sanitarias (I.C.H.-Q1A, 1999). Las condiciones generales fijadas por las Farmacopeas para estudio de estabilidad a tiempo real son:

- Temperatura.....  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$

- Humedad relativa (H.R.).....  $60 \pm 5 \%$

***- Estudios acelerados.***

Se llevarán a cabo durante un periodo de tiempo no inferior a 6 meses, bajo condiciones de H.R. y temperatura superiores en 15 unidades respecto a las utilizadas en estudios de estabilidad a tiempo real (I.C.H.-Q1A, 1999).

- Temperatura.....  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$

- Humedad relativa (H.R.).....  $75 \pm 5 \%$

Se realizarán estudios complementarios que permitirán garantizar el estudio de estabilidad a tiempo real, así como definir las condiciones óptimas de almacenamiento y confirmar el periodo de validez del principio activo o formulación estudiada, en aquellos casos en que un factor de estabilidad afecte de manera significativa a la sustancia activa estudiada. Se puede estudiar el efecto de los siguientes factores:

- Temperatura: Dependerá de las propiedades intrínsecas del principio activo, generalmente se realizará en 3 o más temperaturas, por ejemplo, temperatura de congelación (-15°C), refrigeración (2-8°C), temperaturas superiores a las ambientales (40-60°C). El estudio del efecto de la temperatura implica valores fijos y precisos ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ).

- Luz: Natural o artificial (fluorescente, radiaciones UV o IR) durante un tiempo determinado. Cuando se utilice luz artificial hay que definir la intensidad, la distancia entre la fuente de luz y el producto, y el espectro de longitud de onda.

- Aire: Oxígeno, dióxido de carbono, vapor de agua.

- Humedad: Dependiendo de la zona climática y generalmente combinada con la temperatura, alta humedad (40 - 75 % de H.R.) o baja (desecador para producto liofilizado).

- Posición del envase: Los líquidos (soluciones, jarabes, etc.) se guardan en posición vertical y horizontal para que el producto esté en contacto con los diferentes materiales de acondicionamiento primario ya que puede producirse una cesión o adsorción de los componentes de la formulación.

- Factores químicos: Por ejemplo, el pH.

#### **· Periodicidad de los análisis.**

La frecuencia de los análisis debe ser la suficiente para establecer las características de estabilidad de un principio activo. En estudios a tiempo real, para nuevos productos, cambios significativos de la formulación o en el proceso, se llevarán a cabo cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y después una vez al año hasta definir la fecha de caducidad; una vez fijado el periodo de validez se realizará un análisis un año después (I.C.H.-Q1A, 1999).

En productos ya comercializados y en cambios no significativos en la formulación, en el acondicionamiento o en el tamaño del envase, se realizará el análisis a tiempo 0,1,2,3,4 y 5 años o un año tras su caducidad, si un producto tiene una caducidad de un año, se intercalarán los análisis a los 6 y 18 meses.

#### **· Análisis de los resultados y métodos analíticos utilizados.**

La potencia del medicamento debe expresarse como contenido de principio activo con respecto al teórico y es necesario definir unos límites de aceptación superior e inferior, atendiendo la dosis inicial y a la forma farmacéutica de dosificación siguiendo las exigencias marcadas por las Farmacopeas o las autoridades sanitarias. Los límites aceptados en productos de degradación serán correlacionados con datos toxicológicos.

Para la correcta interpretación de los resultados, es necesario el conocimiento del mecanismo de las reacciones de degradación y la utilización de la estadística aplicada a los mismos (Yoshioka S. et al., 1996). La degradación de un principio activo puede evaluarse utilizando los métodos aportados por la cinética química, de ahí que su conocimiento previo sea necesario para el desarrollo de una formulación concreta.

En la práctica y con el objeto de conocer la estabilidad de una formulación y compararla con otras, es necesario conocer las fórmulas matemáticas o ecuaciones de velocidad que se ajusten más adecuadamente la variación en la concentración del principio activo respecto al tiempo. La ecuación que se asemeje mejor a la degradación del principio activo nos dará el orden de reacción en cuestión (orden cero, orden uno, orden dos, o superiores). Así, podremos determinar matemáticamente el periodo de validez de la formulación.

El método habitual de cálculo de la velocidad de degradación con la temperatura es el basado en la ecuación de Arrhenius.

$$K = A \cdot e^{-\frac{E}{RT}} \quad \text{Ec. 47}$$

o en su forma logarítmica.

$$\ln K = \ln A - \left( \frac{E}{R} \times \frac{1}{T} \right) \quad \text{Ec. 48}$$

La aplicación de la ecuación de Arrhenius proporciona resultados fiables en aquellos casos en los que la energía de activación es del orden de 10 a 30 kcal/mol, que es el caso habitual en reacciones de degradación de medicamentos. A partir de esta ecuación se podrá establecer predicciones de estabilidad en el caso de reacciones de orden uno a una temperatura determinada.

En nuestro estudio de estabilidad utilizamos reacciones de orden superior, no lineales, para mejor evaluación comparativa de la degradación de nuestras formulaciones. Éstas son expuestas a dos factores descriptos en las especificaciones que pueden afectar a nuestro principio activo durante su almacenamiento: humedad y temperatura. Estos modelos se aplican cuando los datos de degradación se asemejan a funciones sigmoideas, no pudiéndose interpretar ni ajustar mediante técnicas de análisis de regresión lineal. El ajuste y tratamiento de los datos experimentales a modelos sigmoideos se puede llevar a cabo mediante funciones



polinómicas. Para ello se utilizan programas informáticos; en nuestro caso, utilizamos el paquete estadístico SIMFIT. (Bardsley W. G.,1998).

En el capítulo correspondiente se describen los métodos analíticos utilizados, los cuales deben ser fiables, sensibles y específicos. En ocasiones se pueden utilizar los métodos recomendados por las Farmacopeas o bien los usados por otros investigadores cuando sea necesario (Robertson J. H., 1976). En cualquier caso debe de tratarse de métodos con fiabilidad y especificidad demostrada. Deben estar validados y demostrar que pueden detectar y/o cuantificar las impurezas y los productos de degradación, y separarlos del principio activo.

\* Ensayos realizados en estudios de estabilidad en función de la forma farmacéutica de dosificación.

En determinados estudios de estabilidad será opcional la realización de los distintos ensayos en todos los periodos de tiempo de análisis. Algunos de ellos sólo será necesario realizarlos al principio y al final del estudio de estabilidad.

· **Comprimidos:** Aspecto (color, olor, marcas específicas), friabilidad, dureza, humedad, disgregación, disolución, valoración de contenido de principio activo remanente, impurezas y/o productos de degradación (valoración).

· **Cápsulas:** Aspecto, flexibilidad, humedad, disgregación, disolución, valoración.

· **Emulsiones:** Aspecto, pH, viscosidad, conservantes, valoración, límite microbiano.

· **Soluciones y suspensiones orales:** Aspecto, pH, redispersibilidad, claridad, conservantes, valoración, límite microbiano, límite de humedad y ensayos de reconstitución para formas extemporáneas.

· **Aerosoles:** Aspecto (válvula), número de dosis por envase, dosis liberada por pulsación, distribución de tamaño de partícula, pérdida del agente propulsor, conservantes, valoración, límite microbiano.

· **Presentaciones tópicas y oftálmicas (cremas, ungüentos, geles, etc.):** Aspecto (consistencia, claridad, homogeneidad, separación de fases), resuspendibilidad, distribución de tamaño de partícula, pH, conservantes, valoración, límite microbiano y esterilidad (en los productos en que se exija).

· ***Parenterales líquidos y sólidos (polvos y liofilizados):***

Aspecto (claridad, transparencia, fibras y partículas), pH, dispersibilidad, esterilidad, pirógenos, conservantes, valoración; y humedad y ensayos de reconstitución para formas extemporáneas.

· ***Supositorios:*** Aspecto, punto de fusión, comportamiento frente a la temperatura (liberación del principio activo), y valoración.

· ***Dispositivos intrauterinos:*** Defección de los brazos horizontales, tensión de retirada del anillo, integridad del acondicionamiento primario, esterilidad, valoración y velocidad de liberación (si el dispositivo contiene un reservorio con principio activo).

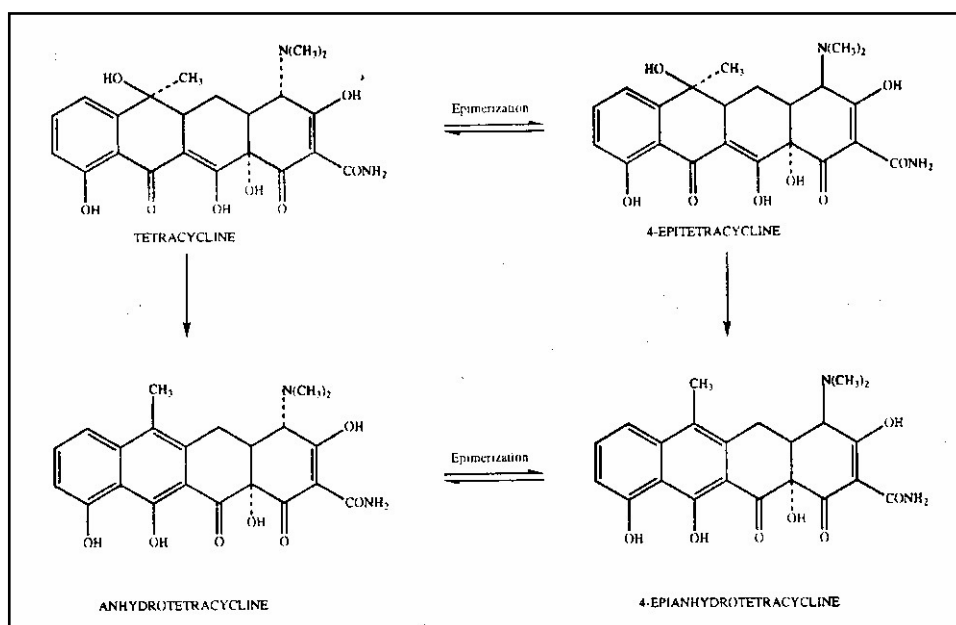
### **III.7.3**

#### **PLANTEAMIENTO DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA**

Como ya se ha comentado anteriormente, la Tetraciclina  $\cdot\text{HCl}$ , en las formas farmacéuticas utilizadas, puede contener pequeñas cantidades de impurezas y productos de degradación (Zhang C. X. et al., 1992 y Szente L. Et al., 1993), destacamos:

- 4-epitetraciclina.
- Anhidrotetraciclina.
- 4-epianhidrotetraciclina.

Estos productos de degradación pueden originarse durante su almacenamiento en condiciones adversas (luz, temperatura, humedad), o incluso en el tracto gastrointestinal. En medio ácido débil, se ve favorecida la epimerización en  $\text{C}_4$  y por tanto la formación de 4-epitetraciclina, mientras que en medio ácido fuerte se produce un desplazamiento del equilibrio hacia la forma anhidra, debido a la deshidratación y aromatización del anillo carbonado, siendo ésta favorecida por la presencia de un grupo hidroxilo en el  $\text{C}_6$ . Ambas posibilidades nos conducen a la formación de la 4-epianhidrotetraciclina (Pena A. et al., 1998), fig. 20.



**Fig. 20:** Tetraciclina Clorhidrato (TC $\cdot\text{HCl}$ ) y sus productos de degradación.

Estos cambios reversibles en la estructura de la molécula de Tetraciclina clorhidrato son los responsables de la pérdida de actividad biológica de nuestro principio activo. Los efectos tóxicos de la 4-epianhidrotetraciclina se atribuyen a la posición relativa del grupo dimetilamino en  $\text{C}_4$  respecto al resto de la molécula (Dos Santos H.P. et al., 1998).

Es de especial importancia el contenido en 4-epianhidro-tetraciclina por su toxicidad que ejerce a nivel renal, de ahí que hayamos tenido en cuenta el mencionado efecto tóxico y las limitaciones legales fijadas, 3 % de la dosis inicial para comprimidos (USP 23/NF 18, 1995), para seleccionar este producto de degradación como objeto de estudio.

Se determinará el contenido inicial de Tetraciclina clorhidrato y de 4-epianhidrotetraciclina; es decir, en el momento de fabricación de los comprimidos, como el remanente durante su evolución temporal al ser sometidas las distintas formulaciones a un estudio de estabilidad, siendo la técnica de HPLC la seleccionada como método analítico para nuestro estudio ((Kazemifard A.G. & Moore D.E., 1997; Tongaree S. Et al., 2000; Izer K. Et al., 1994).

El estudio acelerado de estabilidad bajo condiciones controladas de temperatura y humedad relativa se realizó conforme a los requerimientos y especificaciones de guías de estabilidad ICH y farmacopeas para la zona climática mediterránea. Las muestras se colocaron en viales de cristal topacio de tamaño adecuado y sin tapa, estos se colocaron en desecadores acondicionados a las humedades relativas seleccionadas y estos a su vez, a temperatura controlada en habitación ambiente y en estufa.

Se estudió la posible influencia de dos tipos de radiaciones, UV y fluorescente simulando las condiciones de luz natural y artificial; las muestras fueron colocadas apropiadamente en discos de cristal sin cubierta bajo exposición continua de la fuente de radiación desde una distancia de 40 cm. La superficie de los comprimidos era examinada en cada toma de muestra con el objetivo de conocer los cambios en su coloración y homogeneidad.

En la siguiente tabla se explica de forma más detallada el estudio de estabilidad desarrollado (Moreno J.M<sup>a</sup>. et al.):

<b>Estudio de estabilidad</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Formulaciones</b>	<b>Tiempos de toma de muestras</b>
<b>acelerado</b>	65 % R.H./25°C	I, II, III, IV.	0, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6. (meses)
	75 % R.H./40°C		
<b>Estudio de</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Formulaciones</b>	<b>Tiempos de toma de muestras</b>
<b>Fotoestabilidad</b>	Luz fluorescente	I, II, III, IV.	0, 7, 15, 30, 45, 60, 75, 90. (días)
	Luz ultravioleta		

**Tabla IV:** Esquema del planteamiento del estudio de estabilidad.

#### **IV.**

### **PARTE EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **IV.1.**

#### **CUADRO DE TRABAJO**

## CUADRO DE TRABAJO

COMPONENTES DE FORMULACIÓN	
PRINCIPIO ACTIVO (P.A.)	Indometacina (Fórmulas I) Clorhidrato de Tetraciclina (Fórmulas T)
P.A.-CICLODEXTRINA	Indometacina - $\beta$ -ciclodextrina (I- $\beta$ CD) Clorhidrato de Tetraciclina -HP $\beta$ -ciclodextrina (T-HP $\beta$ CD)
EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA	(Fórmulas 1-5) Lactosa / Povidona / Crospovidona (LPC) (Fórmulas 6-10) Celulosa microcristalina (CM) (Fórmulas 11-15) Celulosa / Lactosa (CL)
AGENTES HIDROTRÓPICOS	Teofilina (TEO) / Cafeína (CAF)
SUPERDISGREGANTE	Almidón glicolato sódico (EXP)
LUBRIFICANTE	Estearato magnésico
ESTUDIOS A REALIZAR	
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	1.- Espectrofotometría UV-visible 2.- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA	1.- Estudios de solubilidad 2.- Preparación y caracterización de complejos
ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS EN MEZCLAS PULVERULENTAS	1.- Densidad y compresibilidad 2.- Ángulo de reposo y velocidad de flujo (reología) 3.- Humedad 4.- Distribución granulométrica
ENSAYOS FARMACOTÉCNICOS EN COMPRIMIDOS	1.- Aspecto 2.- Uniformidad de masa 3.- Fiabilidad 4.- Resistencia a la fractura 5.- Tiempo de disgregación
ESTUDIOS COMPARATIVOS DE DISOLUCIÓN	1.- Incorporación de agentes hidrotrópicos y disgregante. 2.- Incorporación de $\beta$ -ciclodextrina y HP $\beta$ -ciclodextrina
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD (Fórmulas T) • Estabilidad Física • Estabilidad química	<u>Condiciones de reposición:</u> 1.- Humedad relativa / Temperatura (65 H.R. / 25 °C) 2.- Humedad relativa / Temperatura (75 H.R. / 40 °C) 3.- Radiación UV 4.- Radiación Fluorescente



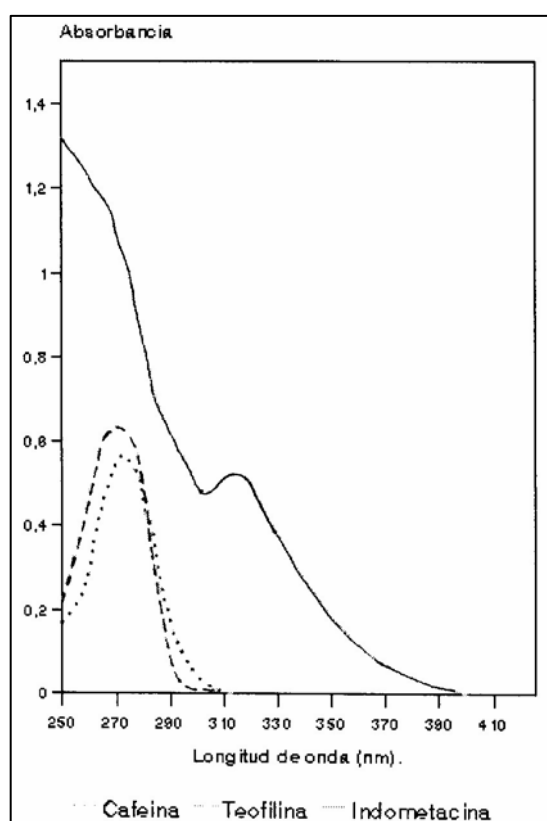
## **IV.2.**

### **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.**

#### **IV.2.1.**

### **ANÁLISIS DE INDOMETACINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE**

Apoyándonos en los datos teóricos que nos aportan las distintas monografías y farmacopeas consultadas, se realizaron, tanto de forma individual (Fig. 2 de la monografía de Indometacina de nuestra memoria), como en conjunto (Fig. 21), los espectros de absorción de las distintas sustancias activas presentes en las formulaciones de Indometacina frente a este tipo de radiaciones. La viabilidad del método viene dada por la información que nos aportan los espectros de absorción obtenidos, al no presentar solapamientos entre los distintos espectros a la longitud de onda de trabajo seleccionada para nuestro estudio.



**Fig. 21:** Espectrofotometría de absorción UV-visible, Cafeína, Teofilina, Indometacina.

En los estudios de velocidad de disolución de comprimidos de Indometacina, la longitud de onda de trabajo seleccionada fue de 319 nm. Las sustancias hidrotrópicas utilizadas, Cafeína y Teofilina no presentan actividad espectrofotométrica o es mínima a longitudes de onda superiores a 300 nm. El solvente utilizado para preparar las soluciones con las que se realizaron los espectros, es el utilizado como medio de disolución en los estudios de velocidad de disolución de los comprimidos de Indometacina, solución tampón fosfato pH 7,2.

Un posible error que se nos podría presentar, es la variación en la señal de absorbancia como consecuencia de la inclusión de ciclodextrinas en las formulaciones. Hemos podido comprobar en la práctica, y por tanto concluir, que no existe modificación significativa de esta señal debida a la presencia de ciclodextrinas.

Los datos que se presentan son valores medios, habiéndose realizado cada medida por triplicado.

**\* RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANÁLISIS DE INDOMETACINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE :**

**1. – PROPORCIONALIDAD.**

**1.1. - Recta de calibrado y test de linealidad.**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	F.R.
1	5	0,091	0,100	0,095	0,0953	0,00451	0,0190
2	10	0,205	0,195	0,199	0,1999	0,00501	0,0200
3	20	0,407	0,392	0,395	0,3980	0,00794	0,0199
4	30	0,590	0,607	0,581	0,5927	0,01320	0,0197
5	50	0,989	0,993	0,954	0,9787	0,02146	0,0196
6	70	1,384	1,409	1,323	1,3720	0,04424	0,0196

**Recta de calibrado:  $Y = 0,019565 X + 0,002803$   $R^2 = 0,99845$**

**Factor Respuesta medio (F.R. m):  $0,0196 \pm 0,0005$  C.V. (%) = 2,92**

**Tabla V**

- **Varianza de la pendiente (b):**  
Desv. Std relativa de la pendiente (Sb) = 0,985 %
- **Probabilidad b=0:**  
t exp. (611,270) > t tab. (2,180)
- **Límites de confianza ( $b \pm t \cdot Sb$ ): ( $p = 0,05$ )**  
Límite superior: 0,01997  
Límite inferior: 0,01915

**1.2.- Test de proporcionalidad.**

- **Varianza del término independiente (a):**  
Desv. Std relativa del término independiente (Sa) = 263,95 %
- **Significación estadística del término independiente:**  
t exp. (0,378) < t tab. (2,120)
- **Límites de confianza ( $a \pm t \cdot Sa$ ): ( $p = 0,05$ )**  
Límite superior: 0,01849  
Límite inferior: -0,01288

**2. – PRECISIÓN.****2.1.-Repetibilidad (C.V. < 5%).**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>5</sub>	A <sub>6</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	10	0,205	0,195	0,199	0,193	0,199	0,191	0,197	0,0050	2,56
2	30	0,590	0,607	0,581	0,535	0,588	0,563	0,585	0,0142	2,43
3	50	0,989	0,993	0,954	0,919	0,945	0,916	0,952	0,0331	3,47

**Tabla VI****2.2.-Reproducibilidad.**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>Día 1</sub>	A <sub>Día 2</sub>	A <sub>Día 3</sub>	A <sub>Día 4</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	10	0,193	0,199	0,190	0,195	0,194	0,004	2,06
2	30	0,590	0,588	0,563	0,607	0,587	0,0181	3,08
3	50	0,989	0,945	0,916	0,993	0,960	0,0369	3,84

**Tabla VII****2.3.- Solidez o robustez.****2.3.1.- Frente una modificación en el solvente:**

Muestra	C (µg/ml)	A Tampón pH 7,2		A H2O destilada		A MEDIA	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	10	0,195	0,199	0,028	0,024	0,111	0,0988	88,56
2	30	0,607	0,581	0,086	0,081	0,338	0,2949	87,06
3	50	0,993	0,954	0,121	0,124	0,548	0,4916	89,70

**Tabla VIII****2.3.2.- Frente a una modificación en el equipo instrumental:**

Muestra	C (µg/ml)	A Beckman DU-7		A Beckman DU-6		A MEDIA	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	10	0,1074	0,1034	0,1000	0,1070	0,104	0,0035	3,32
2	30	0,5780	0,5741	0,5560	0,5830	0,572	0,0118	2,05
3	50	0,9939	0,9451	0,9540	0,9600	0,963	0,0209	2,17

**Tabla IX****3. – EXACTITUD.**

Muestra	C <sub>teórica</sub> (µg/ml)	A	S <sub>n-1</sub>	S <sup>2</sup> <sub>n-1</sub>	A <sub>teórica</sub>	C <sub>(µg/ml)</sub>	% recuperación
1	10	0,1997	0,00503	0,00002	0,1985	10,0615	100,614
2	30	0,5927	0,01320	0,00017	0,5898	30,1473	100,491
3	50	0,9787	0,02146	0,00046	0,9811	49,8754	99,750

**% recuperación medio = 100,285 ± 2,070****C.V. = 2,06****Tabla X****- Test de G. de Gochran:****G tab.** (p = 0,05; k = 3; n = 3) = 0,870

G exp. (0,697) &lt; G tab. (0,870)

**- Test del porcentaje de recuperación:****t tab.** (p = 0,05; G.L. = 9-1) = 2,306

t exp. (0,415) &lt; t tab. (2,306)

#### 4. – LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

Muestra	C (µg/ml)	A	S <sub>n-1</sub>
1	0,5	0,012	0,0006
2	1	0,022	0,0008

Tabla XI

<b>- Test de Bolton:</b>	A	>	3 x S <sub>n-1</sub>
Conc. 0,5 µg/ml	0,0122	>	0,001824
Conc. 1 µg/ml	0,0217	>	0,001824
<b>- Límite de detección</b>	<b>(3 S<sub>n-1</sub> / b):</b>		0,029 µg/ml
<b>- Límite de cuantificación</b>	<b>(10 S<sub>n-1</sub> / b):</b>		0,098 µg/ml

#### 5. – SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD.

Muestra	Composición	C (µg/ml)	A <sub>Beckman DU-6</sub>	A <sub>Beckman DU-7</sub>
1	p.a.	50	0,9190	0,9124
2	p.a. + Cafeína	50 / 20	0,8683	0,8870
3	p.a. + Teofilina	50 / 20	0,8711	0,8800
<b>ABS = 0,889 ± 0,021</b>			<b>C.V. = 2,39</b>	

Tabla XII

#### • CONCLUSIONES PARCIALES.

La linealidad del método analítico es buena dentro del intervalo de concentraciones (5-70 µg/ml) utilizado, la recta de calibrado presenta un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0,99845. Los valores de la pendiente (b) y del término independiente (a) cumplen los test realizados; los límites de confianza del valor del término independiente incluyen el cero.

La repetibilidad y la reproducibilidad son adecuadas; la modificación del solvente afecta a la solidez del método, no siendo afectado por el equipo instrumental utilizado.

La exactitud viene avalada con el cumplimiento del test de Gochran y *t*-Student, el porcentaje de recuperación es calculado para un intervalo de valores de concentración de principio activo utilizados en el método analítico. Obteniéndose un porcentaje de recuperación (%) de 100,285 ± 2,070.

El límite de detección es 0,029 µg/ml y el límite de cuantificación es 0,098 µg/ml.

La presencia de Teofilina o Cafeína no afecta a la selectividad del método.



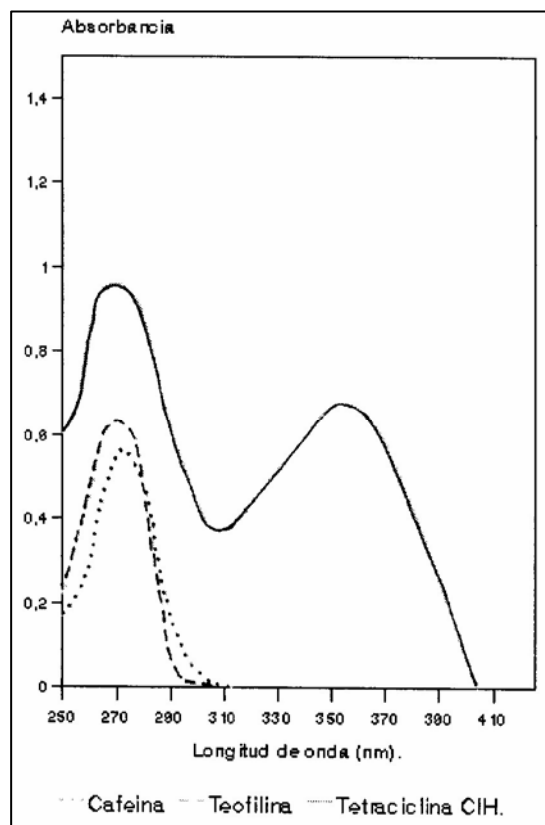


#### **IV.2.2.**

### **ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE**

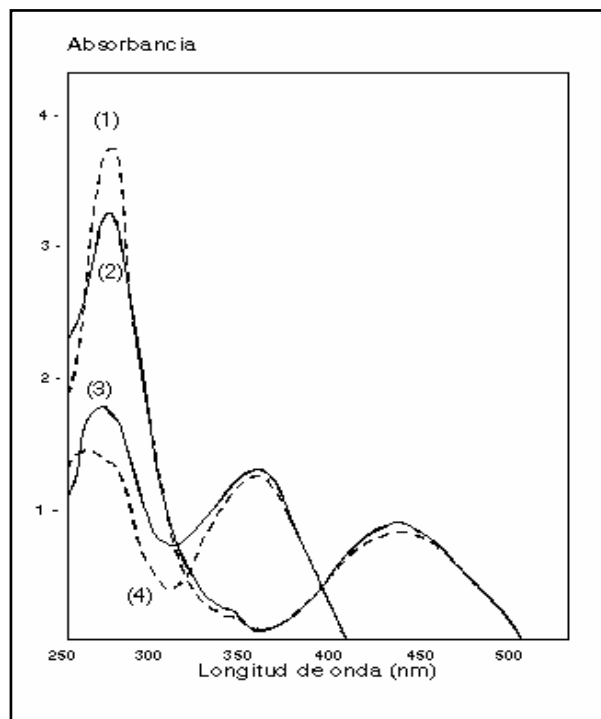
Como con nuestro primer principio activo, y basándonos en los datos teóricos que nos aporta la bibliografía consultada, hemos realizado los barridos de las diferentes sustancias activas de las formulaciones de Tetraciclina clorhidrato a lo largo de un selectivo rango de longitudes de onda donde se incluye la longitud de onda de trabajo. En el caso de las formulaciones de Tetraciclina clorhidrato, esta longitud de onda seleccionada para su posterior análisis es de 356 nm, y el solvente utilizado, solución HCl 0,1 N, fig. 22.

A partir del análisis en conjunto de los barridos obtenidos podemos concluir que no existen solapamientos de los espectros de absorción de dichas sustancias activas a 356 nm, tampoco se produce variación de la señal de absorbancia debido a la incorporación de  $\beta$ -ciclodextrinas.



**Fig. 22:** Espectrofotometría de absorción UV-visible, Cafeína, Teofilina, Tetraciclina ·HCl.

También se obtuvieron datos teóricos sobre el comportamiento de los distintos productos de degradación de la molécula de Tetraciclina clorhidrato en medio ácido  $\text{SO}_4\text{H}_2$  0,1M, figura 23. (Regosz A. & Zuk G., 1980).



**Fig. 23:** Espectrofotometría de absorción UV-visible, (1) ATC·HCl, (2) AETC·HCl, (3) TC·HCL(4) ETC·HCl.

- (1) Anhidrotetraciclina clorhidrato
- (2) Anhidroepitetraciclina clorhidrato
- (3) Tetraciclina clorhidrato
- (4) Epitetraciclina clorhidrato

Una vez conocida las características espectrofotométricas y fijadas las longitudes de onda de trabajo, nos encontramos en disposición de desarrollar y validar nuestro método analítico; para ello, seguiremos el protocolo de validación ya expuesto en la memoria.

**\* RESULTADOS OBTENIDOS DE ANÁLISIS DE TETRACICLINA CLORHIDRATO POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE:**

**1. – PROPORCIONALIDAD.**

**1.1. - Recta de calibrado y test de linealidad.-**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	F.R.
1	5	0,158	0,157	0,158	0,1577	0,00058	0,0315
2	10	0,302	0,312	0,310	0,3083	0,00551	0,0308
3	20	0,596	0,616	0,599	0,6037	0,01079	0,0302
4	30	0,907	0,915	0,918	0,9133	0,00569	0,0304
5	40	1,222	1,230	1,210	1,2207	0,01007	0,0306
6	50	1,508	1,542	1,532	1,5273	0,01747	0,0305
<b>Recta de calibrado: <math>Y = 0,030457 X + 0,001680</math></b>					<b><math>R^2 = 0,99966</math></b>		
<b>Factor respuesta medio (F.R.<sub>m</sub>): <math>0,03067 \pm 0,00047</math></b>					<b>C.V. (%) = 1,53</b>		

Tabla XIII

- **Varianza de la pendiente (b):**

Desv. Std relativa de la pendiente (Sb) = 0,461 %

- **Probabilidad b=0:**

t exp. (218,640) > t tab. (2,180)

- **Límites de confianza ( $b \pm t \cdot Sb$ ): ( $p = 0,05$ )**

Límite superior: 0,03075

Límite inferior: 0,03016

**1.2.- Test de proporcionalidad**

- **Varianza del término independiente (a):**

Desv. Std relativa del término independiente (Sa) = 251,639 %

- **Significación estadística del término independiente:**

t exp. (0,397) < t tab. (2,120)

- **Límites de confianza ( $a \pm t \cdot Sa$ ): ( $p = 0,05$ )**

Límite superior: 0,01064

Límite inferior: -0,00728

**2. – PRECISIÓN.****2.1.-Repetibilidad (C.V. < 5%).**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>	A <sub>5</sub>	A <sub>6</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	5	0,158	0,148	0,158	0,157	0,140	0,149	0,151	0,0072	4,80
2	20	0,596	0,597	0,599	0,616	0,593	0,590	0,598	0,0091	1,52
3	40	1,222	1,217	1,210	1,230	1,211	1,200	1,215	0,0104	0,85

Tabla XIV

**2.2.-Reproducibilidad.**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>Día 1</sub>	A <sub>Día 2</sub>	A <sub>Día 3</sub>	A <sub>Día 4</sub>	A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	5	0,157	0,147	0,142	0,134	0,145	0,0096	6,63
2	20	0,616	0,590	0,571	0,506	0,570	0,0469	8,22
3	40	1,230	1,166	1,106	1,027	1,132	0,0865	7,64

Tabla XV

**2.3.- Solidez o robustez.****2.3.1.- Frente una modificación en el solvente:**

Muestra	C (µg/ml)	A HCl 0,1 N		A H2O destilada		A MEDIA	S n-1	C.V.
1	5	0,158	0,148	0,207	0,209	0,180	0,0323	17,85
2	20	0,596	0,597	0,771	0,770	0,683	0,1005	14,69
3	40	1,222	1,217	1,389	1,390	1,304	0,0984	7,54

Tabla XVI

**2.3.2.- Frente a una modificación en el equipo instrumental:**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>Beckman DU-7</sub>		A <sub>Beckman DU-6</sub>		A <sub>MEDIA</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	5	0,302	0,312	0,305	0,313	0,308	0,0054	1,73
2	20	0,907	0,915	0,911	0,906	0,909	0,0041	0,45
3	40	1,542	1,532	1,512	1,547	1,533	0,0155	1,01

Tabla XVII

**3. – EXACTITUD.**

Muestra	C <sub>teórica</sub> (µg/ml)	A	S <sub>n-1</sub>	S <sup>2</sup> <sub>n-1</sub>	A <sub>teórica</sub>	C <sub>teórica</sub> (µg/ml)	% recuperación
1	5	0,1524	0,00536	0,00003	0,1515	5,0283	100,556
2	20	0,6058	0,01291	0,00016	0,6091	19,8911	99,455
3	40	1,2267	0,00989	0,00098	1,2192	40,2457	100,614

% recuperación medio = 100,2120 ± 2,16533

C.V. = 2,16

Tabla XVIII

**- Test de G. de Gochran:**

G tab. (p = 0,05; k = 3; n = 3) = 0,870

G exp. (0,333) &lt; G tab. (0,870)

**- Test del porcentaje de recuperación:**

t tab. (p = 0,05; G.L. = 9-1) = 2,306

t exp. (0,294) &lt; t tab. (2,306)

#### 4. – LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

Muestra	C (µg/ml)	A	S <sub>n-1</sub>
1	0,5	0,020	0,0014
2	1	0,031	0,0009

Tabla XIX

<b>- Test de Bolton:</b>	A	>	3 x S <sub>n-1</sub>
Conc. 0,5 µg/ml	0,0122	>	0,004288
Conc. 1 µg/ml	0,0217	>	0,002747
<b>- Límite de detección (3 S<sub>n-1</sub> / b):</b>	0,013 µg/ml		
<b>- Límite de cuantificación (10 S<sub>n-1</sub> / b):</b>	0,045 µg/ml		

#### 5. – SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD.

Muestra	Composición	C (µg/ml)	A <sub>Beckman DU-6</sub>	A <sub>Beckman DU-7</sub>
1	p.a.	30	0,9118	0,9115
2	p.a. + Cafeína	30 / 20	0,9124	0,9201
3	p.a. + Teofilina	30 / 20	0,9161	0,9224
<b>ABS = 0,915 ± 0,004</b>			<b>C.V. = 0,50</b>	

Tabla XX

#### • CONCLUSIONES PARCIALES.

La linealidad del método analítico es buena dentro del intervalo de concentraciones (5-50 µg/ml) utilizado. La recta de calibrado presenta un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0,99966. Los valores de la pendiente (b) y del término independiente (a) cumplen los test realizados. Los límites de confianza del valor del término independiente incluyen el cero; por tanto, no presenta sesgo ni por exceso ni por defecto.

La repetibilidad es adecuada, la reproducibilidad se ve afectada día a día, la modificación del solvente influye en la solidez del método, no siendo afectado por el equipo instrumental utilizado.

La exactitud cumple el test de Gochran y *t*-Student. El porcentaje de recuperación es calculado para un intervalo de valores de concentración de principio activo utilizados en el método analítico. Obteniéndose un % de recuperación de  $100,212 \pm 2,160$ .

El límite de detección es 0,013 µg/ml y el límite de cuantificación es 0,045 µg/ml.

La presencia de Teofilina o Cafeína no afecta a la selectividad del método.



#### **IV.2.3.**

### **ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR CROMATROGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN**



El método analítico de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, de cuyo desarrollo y validación se da cuenta de forma breve a continuación, nos ha permitido el análisis simultáneo de nuestro principio activo, Tetraciclina clorhidrato (T·HCl) y de su principal producto de degradación, la 4-Epianhidrotetraciclina (4EATC). La descripción del método queda reflejada en el siguiente esquema:

<b>Columna</b>	Lichrosorb RP-8, 20 cm x 4,6 mm (10µm) (Hewlett Packard®)
<b>Temperatura</b>	25±2 C°
<b>Fase móvil</b>	Solución ác. Oxálico 0,01 M : Metanol : Acetonitrilo
<b>Flujo</b>	(70:12,5:17,5)
<b>Estándar interno (S.I.)</b>	1,25 ml min <sup>-1</sup>
<b>Bomba</b>	ácido 4-hidroxibenzoico
<b>Inyector</b>	Gilson® HPLC pump 305-306
<b>Volumen de inyección</b>	Gilson® auto-inyector 231 XL
<b>Detector</b>	20 µl.
<b>Integrador</b>	Gilson® 116 UV-espectrofotómetro ( $\lambda = 270,0$ nm) Spectra-physics 4270

Las muestras se prepararon diluyendo cada comprimido, previamente pesado, en 10 ml de una solución de EDTA-Na<sub>2</sub> 0,5% (p/p). Después de agitación, cada muestra se mantiene en un baño de ultrasonidos durante diez minutos, se transfiere a un matraz de 50 ml y se diluye con fase móvil hasta enrase. Una alícuota de 6 ml se coloca en un nuevo matraz de 50 ml, esta vez junto a 10 ml de solución de S.I., ácido 4-OH-benzoico (50 µg/ml); se filtra toda la muestra y posteriormente 10 ml de ésta se centrifuga durante 15 minutos a 1000 rpm; se vuelve a filtrar (0,45 µm) y se coloca en un vial para su inyección.

Al mismo tiempo y por separado, se preparan las soluciones patrón de nuestro principio activo, tetraciclina clorhidrato y del s.i., ácido 4-oh-benzoico, y a partir de ambas se prepara la solución de patrón combinado principio activo/ s.i. que nos permitirá calcular la cantidad remanente de Tetraciclina Clorhidrato presente en los comprimidos antes y después de haberles sometido durante un determinado tiempo a las condiciones predefinidas para cada estudio de estabilidad.

Las soluciones patrón de preparan como se indica de forma resumida a continuación:

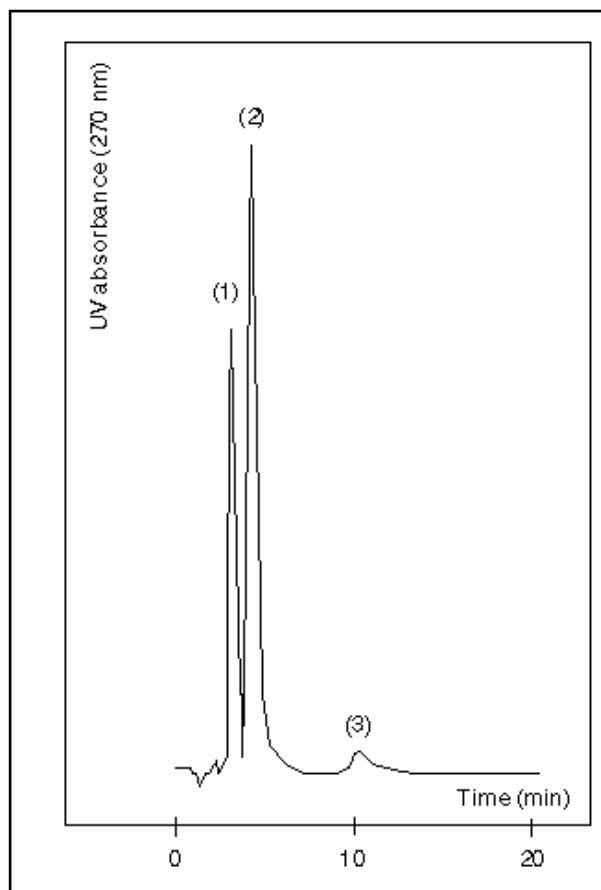
- *Solución patrón de principio activo (tetraciclina clorhidrato).*  
se disuelven 100 mg de tetraciclina clorhidrato en 50 ml de fase móvil.
- *Solución patrón de s.i. (ácido 4-hidroxi-benzoico).*  
se disuelven 50 mg de ácido 4-hidroxi-benzoico en 200ml de fase móvil.
- *Solución patrón combinado principio activo/s.i.*  
se toman alicuotas de 10 ml de la solución patrón de tetraciclina clorhidrato y de la solución patrón de s.i. y se colocan en un matraz de 50 ml que contiene 10 ml de solución de edta-na<sub>2</sub> 0,5% (p/p), se diluye hasta enrase con fase móvil.

La cantidad de producto de degradación, 4-epianhidrotetraciclina que puede detectarse en los comprimidos de Tetraciclina Clorhidrato a lo largo del estudio de estabilidad, se calculará a partir de los datos que nos aportan los cromatogramas obtenidos de las muestras problemas y las soluciones de referencia para el producto de degradación, solución patrón de 4-epianhidrotetraciclina y solución patrón combinada producto de degradación/s.i., cuya preparación es la siguiente:

- *Solución patrón de producto de degradación (4-epianhidrotetraciclina).*  
se disuelven 30 mg de 4-epianhidrotetraciclina en 500 ml de fase móvil.
- *Solución patrón combinado de producto de degradación /s.i.*  
se colocan alicuotas de 10 ml de solución patrón de s.i. y de solución patrón de 4-epianhidrotetraciclina en un matraz de 50 ml que contiene 10 ml de solución de edta-na<sub>2</sub> 0,5% (p/p), se diluye hasta enrase con fase móvil.

**\*PARÁMETROS CROMATOGRÁFICOS.**

Los valores de los parámetros que se muestran a continuación, se obtuvieron a partir del cromatograma durante el desarrollo del método analítico, dicho cromatograma está representado en la fig. 24, el intervalo de concentraciones de nuestro principio activo utilizado para la validación del método analítico fue de 200-350 µg / ml .



**Fig. 24:** HPL, (1) estándar interno (ácido 4-hidroxi-benzoico), (2) TC·HCl, (3) 4-EATC.

<i>Tiempo muerto (<math>t_m</math>)</i>	1,54 minutos
<i>Tiempo de retención (<math>t_R</math>)</i>	4,34 minutos
<i>Tiempo de retención en cm (<math>I_R</math>)</i>	1,25 cm
<i>Factor de capacidad (<math>K'</math>)</i>	$1,5 > 1,1818 > 1$
<i>Eficacia (<math>N</math>)</i>	865,625
<i>Altura de plato (<math>H</math>)</i>	0,231 mm
<i>Factor de asimetría (<math>A_s</math>)</i>	$1,15 > 1$

**\* RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANÁLISIS DE TETRCICLINA CLORHIDRATO  
POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN:**

**1. – PROPORCIONALIDAD.**

2.

**1.1. - Recta de calibrado y test de linealidad.-**

Nº	C (µg/ml)	A <sub>p.a.</sub> / A <sub>S.I.</sub>				(A <sub>p.a.</sub> / A <sub>S.I.</sub> ) <sub>media</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.	F.R.
1	200	1,613	1,623	1,617	1,616	1,617	0,0041	0,25	0,404
2	250	2,014	2,003	1,919	1,837	1,943	0,0827	4,25	0,388
3	300	2,353	2,432	2,434	2,485	2,426	0,0548	2,25	0,404
4	350	2,805	2,807	2,789	2,787	2,797	0,0103	0,37	0,399
<b>Recta de calibrado: <math>Y = 0,008042 X - 0,01553</math></b>							<b><math>R^2 = 0,98585</math></b>		
<b>Factor respuesta medio (F.R.<sub>m</sub>): <math>0,399 \pm 0,010</math></b>							<b>C.V (%) = 2,69</b>		

Tabla XXI

- **Varianza de la pendiente (b):**

Desv. Std relativa de la pendiente (Sb) = 3,200 %

- **Probabilidad b=0:**

t exp. (31,230) > t tab. (2,145)

- **Límites de confianza ( $b \pm t \cdot Sb$ ): ( $p = 0,05$ )**

Límite superior: 0,00859

Límite inferior: 0,00749

**1.2.- Test de proporcionalidad**

- **Varianza del término independiente (a):**

Desv. Std relativa del término independiente (Sa) = 463,600 %

- **Significación estadística del término independiente:**

t exp. (0,215) < t tab. (2,921)

- **Límites de confianza ( $a \pm t \cdot Sa$ ):  $p = (0,05)$**

Límite superior: 0,13935

Límite inferior: -0,17052

**2. – PRECISIÓN.****2.1.-Repetibilidad (C.V. < 5%).**

Muestra	C (µg/ml)	A <sub>p.a.</sub> / A <sub>S.I.</sub>				(A <sub>p.a.</sub> / A <sub>S.I.</sub> ) <sub>media</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	200	1,613	1,623	1,617	1,616	1,617	0,00410	0,25
2	250	2,014	2,003	1,919	1,837	1,943	0,08273	4,25
3	300	2,353	2,432	2,434	2,485	2,426	0,05381	2,25
4	350	2,805	2,807	2,789	2,787	2,797	0,01039	0,37

**Tabla XXII****2.2.-Reproducibilidad.**

Muestra	C (µg/ml)	Día 1	Día 2	Día 3	A <sub>p.a.</sub> / A <sub>S.I.</sub>	S <sub>n-1</sub>	C.V.
1	200	1,6131	1,5229	1,5221	1,5527	0,06594	4,24
3	250	2,0090	1,8988	1,8913	1,9331	0,06822	3,52
5	300	2,4332	2,2838	2,1728	2,2966	0,13262	5,77
7	350	2,8063	2,7411	2,6908	2,7460	0,09109	3,31

**Tabla XIII****3. – EXACTITUD.**

C <sub>teórica</sub> (µg/ml)	C <sub>práctica</sub>	S.D.	S.D. <sup>2</sup>	Dosis <sub>teórica</sub> (mg)	Dosis <sub>práctica</sub>	% recuperación
200	202,561	0,62882	0,39541	83,33	84,403	101,280
250	247,819	6,52385	42,5606	104,17	103,260	99,127
300	301,338	5,80622	33,7122	125,00	125,550	100,446
350	350,677	1,25515	1,57541	145,83	146,116	100,193
% recuperación medio = 100,261 ± 1,610				C.V. = 1,60		

**Tabla XIV****- Test de G. de Gochran:**

G tab. (p = 0,05; k = 3; n = 3) = 0,870

G exp. (0,555) &lt; G tab. (0,870)

**- Test del porcentaje de recuperación:**

t tab. (p = 0,05; G.L. = 9-1) = 2,306

t exp. (0,563) &lt; t tab. (2,306)

**4. – LÍMITE DE DETECCIÓN****- Límite de detección: (L.D. = 3 a / b)**

L.D. = 0,581 µg/ml

**- Límite de cuantificación: (L.C. = 10 a / b)**

L.C. = 1,937 µg/ml

**5. – SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD.**

n° pico	C.(µg/ml)	Componente	T <sub>retención</sub>	Area	Area / A <sub>S.I.</sub>	FR
0	-	Frente de solventes	1,54	-	-	-
1	50	Estándar interno	3,65	993812	-	-
2	300	Principio activo	4,34	2417359	2,4324	0,4054
3	9	Producto de degradación	12,35	97228	0,0978	0,5435

**Tabla XXV****- Selectividad ( $\alpha$ ):**

$$\alpha_{(S.I./P.A.)} = 1,327$$

$$\alpha_{(S.I./P.D.)} = 9,014$$

$$\alpha_{(P.A./P.D.)} = 6,793$$

**- Resolución (Rs):**

$$Rs_{(S.I./P.A.)} = 1,533$$

$$Rs_{(S.I./P.D.)} = 18,315$$

$$Rs_{(P.A./P.D.)} = 11,048$$

**• CONCLUSIONES PARCIALES.**

La linealidad del método analítico es buena para el factor  $A_{p.a.}/A_{S.I.}$  dentro del intervalo de concentraciones (200-350 µg/ml) utilizado, La recta de calibrado presenta un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de 0,98585. Los valores de la pendiente (b) y del término independiente (a) cumplen los test realizados, los límites de confianza del valor del término independiente incluyen el cero.

La repetibilidad y la reproducibilidad son adecuadas.

La exactitud cumple el test de Gochran y el *t*-Student, para el porcentaje de recuperación calculado para los valores de concentración de principio activo utilizados en el método analítico. Obteniéndose un porcentaje de recuperación (%) de  $100,261 \pm 1,610$ .

El límite de detección es 0,581 µg/ml y el límite de cuantificación es 1,937 µg/ml.

El análisis de la selectividad y la especificidad nos muestra las posibles interacciones entre los distintos componentes que pueden presentar las muestras analizadas, estándar interno, principio activo y producto de degradación.

#### **IV.3.**

### **CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN**

#### **IV.3.1.**

#### **ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD**



Se adicionaron cantidades constantes y en exceso de nuestros principios activos (Tetraciclina Clorhidrato e Indometacina) sobre distintas baterías de soluciones de concentración creciente de HP $\beta$ -ciclodextrina y  $\beta$ -ciclodextrina respectivamente. Estas soluciones se mantuvieron en agitación magnética a 500 rpm a temperatura ambiente hasta alcanzar el equilibrio. La mezcla fue filtrada a través de filtro de 0,45  $\mu$ m de tamaño de poro. La concentración de ambos principios activos en solución fue determinada por la técnica analítica de espectrofotometría UV-visible.

Las especificaciones obtenidas para cada ensayo se describen a continuación.

Estudio de solubilidad	Tetraciclina Clorhidrato	Indometacina
<b>Tipo de Ciclodextrina:</b>	HP $\beta$ -ciclodextrina	$\beta$ -ciclodextrinas
<b>Conc. de principio activo:</b>	0,05 M	0,005 M
<b>Conc. de ciclodextrinas:</b>	(0, 2'5, 5, 7'5,10) x 10 <sup>-2</sup> M	(0,2,4,6,8,10) x 10 <sup>-2</sup> M
<b>Solución:</b>	HCl 0,1 M	alcohol / agua destilada (1:1)
<b>Condiciones de agitación:</b>	500 rpm / 48 horas	500 rpm / 48 horas
<b>Técnica analítica:</b>	espectrofotometría UV-visible	espectrofotometría UV-visible
<b>Longitud de onda de análisis:</b>	356 nm	319 nm

**Tabla XXVI:** Especificaciones físico-químicas de la Tetraciclina Clorhidrato y de la Indometacina en el estudio de solubilidad.

Los diagramas de solubilidad obtenidos (Fig. 24 y25), fueron preparados según el método descrito por Higuchi-Connors para una estereoquímica mol a mol (1:1). La constante de estabilidad k (M<sup>-1</sup>) se calculó a partir de la recta obtenida en la porción inicial del diagrama de solubilidad a partir de la ecuación:

$$K = \frac{s}{I \cdot (1 - s)}$$

**Ec.49**

Donde I es el valor de la pendiente en ese tramo inicial y s es la solubilidad del fármaco.

En ambos casos, la solubilidad de nuestros principios activos aumenta al aumentar la concentración de ciclodextrinas en las soluciones de acuerdo con el diagrama tipo A<sub>N</sub> del

método descrito por Higuchi-Connors. Los resultados obtenidos de realizar los ensayos por triplicado son los siguientes:

ESTUDIO DE SOLUBILIDAD		
	TETRACICLINA CLORHIDRATO	INDOMETACINA
Pendiente:	0,74800	0,000022
Término independiente:	0,02487	0,00558
Coefficiente de correlación:	0,9998	0,9930
Constante de estabilidad (K):	119 M <sup>-1</sup>	247 M <sup>-1</sup>

Tabla XXVII: Estudio de solubilidad de Tetraciclina Clorhidrato y Indometacina.

En el caso de la **Tetraciclina Clorhidrato** el valor de la constante de estabilidad  $K=119 \text{ M}^{-1}$ , indica una moderada afinidad entre la molécula del principio activo y de la HP $\beta$ -ciclodextrina. La dificultad de la molécula de Tetraciclina Clorhidrato para formar un complejo de inclusión es su tamaño y su elevado peso molecular (480,9 Da), que impide su inclusión dentro de la molécula de HP $\beta$ -ciclodextrinas; Szejtli en sendos trabajos publicados en 1991, llega a la conclusión de que es difícil que se formen complejos de inclusión estables si el peso molecular de la molécula que se quiere incluir es mayor a 400 Da.

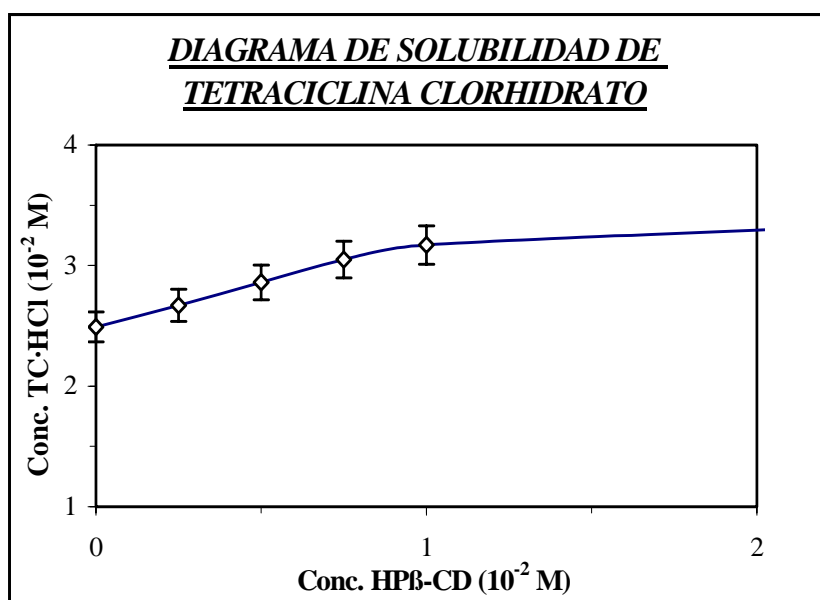


Fig. 25: Diagrama de solubilidad de Tetraciclina Clorhidrato.

Trabajos publicados por distintos autores hacen referencia a los valores de constante de estabilidad (K); se puede concluir, que valores de K en el rango de 200-5000 M<sup>-1</sup> son

significativos para considerar una adecuada afinidad entre la molécula de principio activo y la de ciclodextrina (Levenderger H., 1996). El valor de  $K$  obtenido en nuestro estudio con **Indometacina** ( $K = 247 \text{ M}^{-1}$ ) está incluido en dicho intervalo.

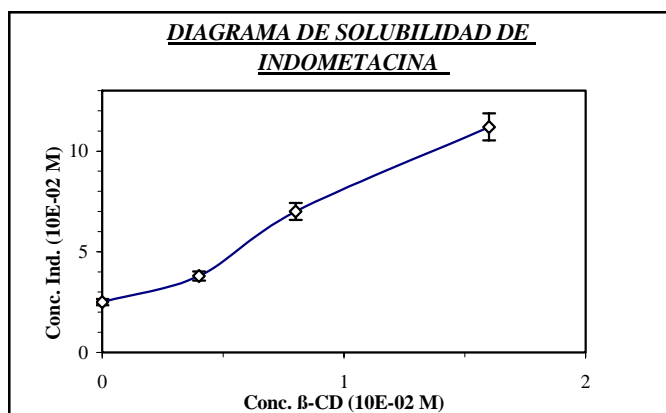


Fig. 25: Diagrama de solubilidad de Indometacina.

También se ha llegado a la conclusión, de que el valor de  $K$  está influenciado por la temperatura y pH empleados en el estudio de solubilidad (Zecchi V., 1991).

De modo general, al aumentar la temperatura de trabajo, disminuye la capacidad de complejación del sistema ya que la  $\Delta H$  debe ser negativa y mayor en valor absoluto que la  $\Delta S$  dada al sistema, ya que el valor de  $\Delta G$  tiene que ser negativo para que el proceso de inclusión sea espontáneo.

Por otro lado, como ocurre con los AINE, al ser ácidos débiles, si trabajamos con soluciones con valores de pH cercanos a 6, sus moléculas se encuentran casi en su totalidad ionizadas, disminuyendo la capacidad de inclusión en la cavidad interior de la ciclodextrina. Sin embargo, si llevamos el valor de pH a valores menores a 3, ocurre el efecto contrario, las moléculas de fármaco están sin disociar y aumenta su afinidad por la ciclodextrina.

El problema que se nos puede presentar es que el valor de pH de la solución saturada de principio activo que favorece el proceso de inclusión, no coincida con el valor de pH de máxima estabilidad. En general, para sustancias ácidas y básicas, se aconseja usar un medio tamponado, cuyo valor de pH sea igual al  $\text{pK}_a \pm 2$ .



#### **IV.3.2.**

#### **PREPARACIÓN DE COMPLEJOS CON CICLODEXTRINAS**

- **Métodos utilizados para la formación de complejos de inclusión.**

El método utilizado en nuestro estudio para formar complejos de inclusión entre la **Indometacina** y la  **$\beta$ -ciclodextrina** fue el de coprecipitación cuyo protocolo de trabajo es el siguiente:

Se preparó una solución acuosa de principio activo y  $\beta$ -ciclodextrina mol a mol (1:1); ésta se mantiene en agitación continua en oscuridad y a 300 rpm y  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  durante seis días. Una vez obtenido un precipitado se eliminó el disolvente con ayuda de una pipeta y el precipitado se tamizó por una luz de malla de 0,48 mm y se dejó secar a temperatura ambiente.

En el caso de las formulaciones con Tetraciclina, la posibilidad de formar complejos de inclusión entre **Tetraciclina Clorhidrato** y la **HP $\beta$ -ciclodextrina** se tuvo que limitar a una mezcla física entre ambas, si bien previamente se intentó obtener complejos de inclusión por alguna de las técnicas explicadas como las de coprecipitación y liofilización, sin embargo no se obtuvieron buenos resultados debido principalmente a la baja estabilidad de la molécula de Tetraciclina Clorhidrato en solución acuosa.

Otro problema que se nos presentaba era el gran tamaño de la molécula de Tetraciclina Clorhidrato y su elevada dosis eficaz (250-500 mg). Debido a su elevado peso molecular, si trabajásemos con una estereoquímica 1:1 (mol a mol), el tamaño del comprimido sería muy grande, tendríamos problemas tanto a la hora de fabricación como a la hora de su posible administración. De ahí que la estereoquímica elegida para la mezcla física fue la de 2:1 (Tetraciclina Clorhidrato:HP $\beta$ -ciclodextrina) y la dosis de los comprimidos de fijo en 125 mg.

Con el fin de estudiar la interacción entre los principios activos, Indometacina y Tetraciclina Clorhidrato con la  $\beta$ -ciclodextrina y su hidroxipropil derivado, la HP $\beta$ -ciclodextrina respectivamente, se obtuvieron los termogramas individuales en estado puro, como de las mezclas correspondientes según la técnica de complejación empleada, por medio de la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El aparato utilizado fue un Perkin Elmer DSC AD-2Z / Mettler DSC 20. Todos los diagramas fueron realizados con una cantidad de 15-20 mg de producto, a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min.}$ ; el calorímetro fue calibrado con Indio puro y Bismuto metal, (puntos de fusión  $156,6$  y  $273^\circ\text{C}$  respectivamente). El intervalo de temperatura fue de  $50$ - $200^\circ\text{C}$  para la Indometacina y de  $50$ - $250^\circ\text{C}$  para la Tetraciclina Clorhidrato.

En los termogramas obtenidos pertenecientes al complejo Indometacina: $\beta$ -ciclodextrina (Fig. 27), el perfil de la  $\beta$ -ciclodextrina muestra un ancho pico endotérmico entre 100-150°C debido a un proceso de deshidratación, la molécula de Indometacina puro presenta un único pico endotérmico a 161,5°C correspondiente a su punto de fusión. La mezcla física y la mezcla obtenida por coprecipitación presentan una disminución en el tamaño del pico endotérmico correspondiente al punto de fusión de la Indometacina, como consecuencia de la interacción de ambas moléculas y atribuida a la complejación en estado sólido.

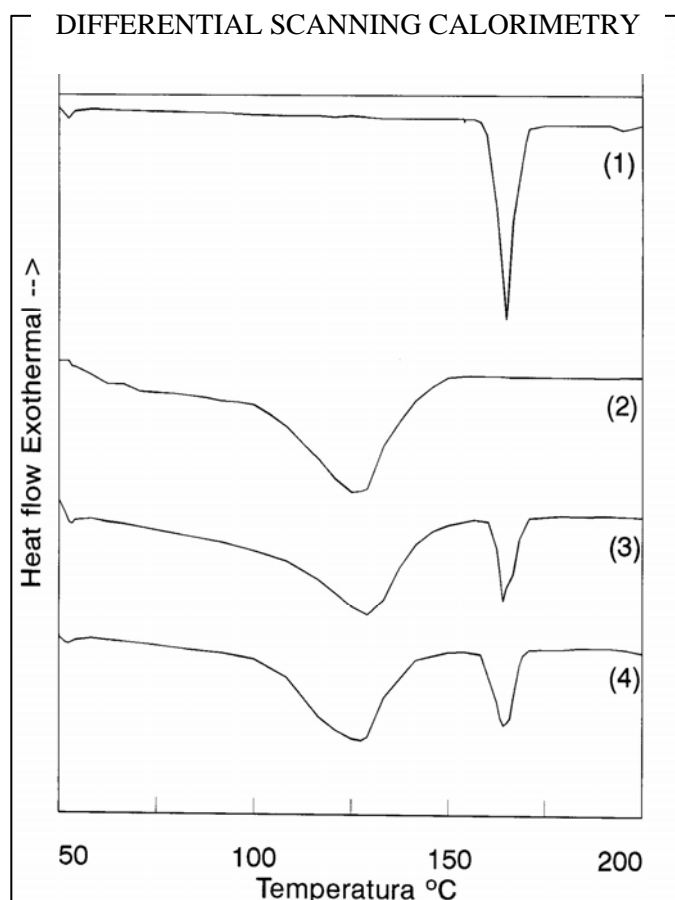


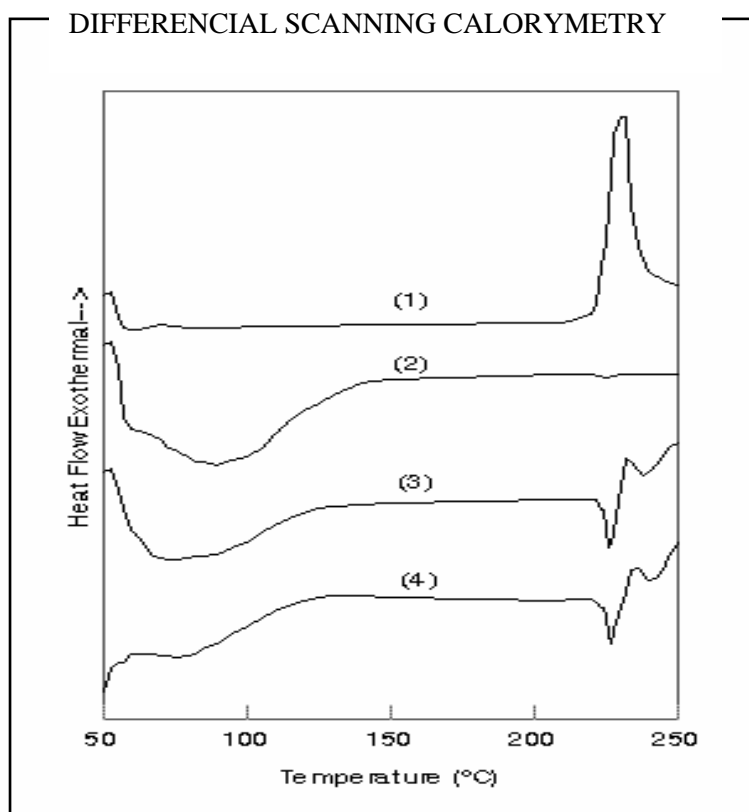
Fig. 27: Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

(1) Indometacina [I], (2)  $\beta$ -ciclodextrinas [ $\beta$ CD],  
(3) Mezcla física [I+ $\beta$ CD], (4) Coprecipitación [I- $\beta$ CD]

La energía remanente corresponde a una disminución en la variación de entalpía de fusión, nos representa la cantidad de molécula libre y nos indica el rendimiento obtenido en la complejación respecto a la técnica empleada.

En el termograma perteneciente al complejo Tetraciclina  $\cdot$  HCl:HP $\beta$ -ciclodextrina, el diagrama obtenido de la HP $\beta$ -ciclodextrina, presenta un ancho endotérmico debido a un proceso de deshidratación entre 85-90°C, apareciendo un único pico exotérmico en el diagrama de la Tetraciclina  $\cdot$  HCl en estado puro a 235°C, temperatura de fusión de la

molécula de Tetraciclina  $\cdot$ HCl. En el diagrama de la mezcla física y la mezcla física más congelación, aparece un nuevo pico y endotérmico, y a continuación enlaza con el pico exotérmico, que desaparece parcialmente. Se produce una disminución en la entalpía de fusión en la mezcla física respecto a la molécula de Tetraciclina  $\cdot$ HCl en estado sólido y que se corresponde con la formación de una estructura amorfa.



**Fig. 28:** Calorimetría diferencial de barrido (DSC).  
 (1)Tetraciclina  $\cdot$ HCl [TC $\cdot$ HCl],  
 (2) HP $\beta$ -ciclodextrinas [HP $\beta$ -CD],  
 (3) Mezcla física [TC $\cdot$ HCl+HP $\beta$ -CD],  
 (4) Mezcla física + congelación [TC $\cdot$ HCl + HP $\beta$ -CD]

En líneas generales, procesos de transición de primer orden como cristalización, deshidratación y descomposición, producen picos exotérmicos, que indican qué cantidad de energía es suministrada. La integración de la curva nos indica la energía implicada en el proceso. Es conocido que sólidos en estado de transición pueden originar picos endo y exotérmicos y que se muestran como un pico de inflexión. En nuestro caso, los diagramas (3) y (4) de la Fig. 28, muestran un comportamiento normal cuando ocurre parcialmente un proceso de transición o descomposición, esto puede ser debido por inclusión parcial de las moléculas de Tetraciclina  $\cdot$ HCl (Dollimore D., 1997).



#### **IV.4.**

### **ESTUDIO FARMACOTÉCNICO DE FORMULACIONES**

#### **IV.4.1.**

#### **FÓRMULAS I (Indometacina)**

## FORMULACIÓN I-1

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- LDP.....	73%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,487 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,540 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,108
- *Índice de Carr (C)* = 9,756 %
- *Ángulo de reposo* =  $33,630 \pm 0,44^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $4,888 \pm 0,25$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,266 \pm 0,29$  %

- *Distribución granulométrica:*

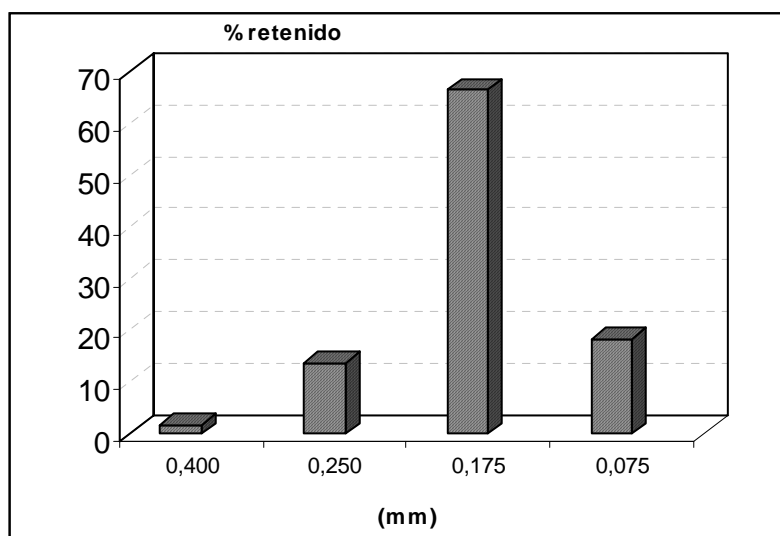


Fig. 29: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,024$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 455,905$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,07 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,62 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,16 %

*Cumple especificaciones*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	205,7	6	211,9	11	202,6	16	203,1
2	208,3	7	211,0	12	206,9	17	205,1
3	202,0	8	198,1	13	203,2	18	203,8
4	206,7	9	209,5	14	202,6	19	204,4
5	209,9	10	203,4	15	207,3	20	200,4
<b>Peso medio:</b> 205,34mg			<b>Desv. Est.:</b> 3,62		<b>C.V.=</b> 1,76%		

**Tabla XXVIII**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $66,96 \pm 9,07$  N (C.V.=1,35%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,66 \pm 0,24$  min. (C.V.= 36,98%)

• **OBSERVACIONES.**

La fórmula inicial de la serie se caracteriza por su buena compresibilidad y grado de humedad. Su fluidez, aunque adecuada, es potencialmente mejorable.

En cuanto a los ensayos sobre comprimidos, se hace patente la escasa variabilidad del lote obtenemos adecuados valores en sus parámetros farmacotécnicos, como uniformidad de masa, resistencia a la fractura, friabilidad. Hay que destacar la buena capacidad de disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN I-2

- **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- LDP.....	67%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,476 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,540 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,135
- *Índice de Carr (C)* = 11,904 %
- *Ángulo de reposo* =  $38,015 \pm 0,97^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $9,292 \pm 0,82$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,003 \pm 0,11$  %

- ***Distribución granulométrica:***

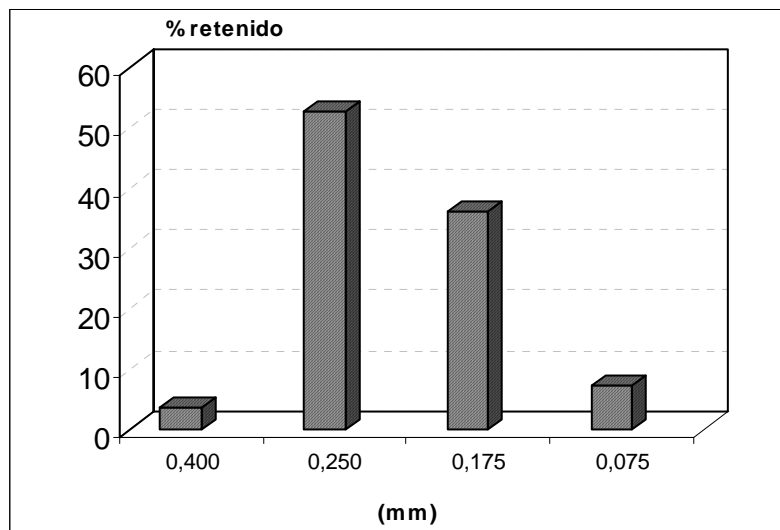


Fig. 30: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,030$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 367,033$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,52 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,27 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	196,1	6	204,5	11	205,2	16	198,7
2	193,2	7	208,2	12	203,5	17	202,2
3	203,8	8	210,7	13	201,1	18	194,3
4	195,1	9	206,1	14	192,4	19	206,4
5	205,9	10	198,1	15	191,7	20	200,7
<b>Peso medio:</b> 200,89mg		<b>Desv. Est.:</b> 5,45		<b>C.V.=</b> 2,71%			

**Tabla XXIX**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $70,74 \pm 8,32$  N (C.V.=11,76%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,51 \pm 0,12$  min. (C.V.= 25,29%)

• **OBSERVACIONES.**

La incorporación del agente hidrotrópico (Teofilina) mejora las características farmacotécnicas de la mezcla pulverulenta.

El ligero aumento de la resistencia a la fractura con respecto a la fórmula anterior, afecta a la disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN I-3

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- LDP.....	67%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,487 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,540 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,108
- *Índice de Carr (C)* = 9,756 %
- *Ángulo de reposo* =  $35,865 \pm 0,38^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $5,523 \pm 0,34$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,070 \pm 0,24$  %

- *Distribución granulométrica:*

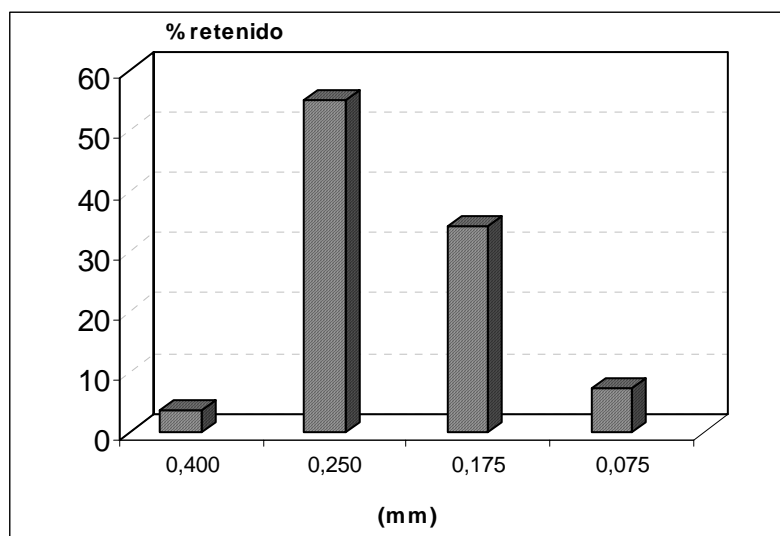


Fig. 31: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,030$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 363,055$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,10 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,49 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,21 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	197,5	6	196,8	11	195,0	16	198,2
2	203,2	7	203,8	12	203,2	17	204,7
3	192,4	8	192,5	13	196,0	18	198,4
4	203,5	9	195,5	14	201,4	19	194,5
5	197,5	10	199,1	15	196,2	20	200,7
<b>Peso medio:</b> 198,50mg			<b>Desv. Est.:</b> 3,81		<b>C.V.=</b> 1,91%		

**Tabla XXX**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $70,2 \pm 6,61$  N (C.V.=9,41%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,59 \pm 0,08$  min. (C.V.= 13,74%)

• **OBSERVACIONES.**

Al igual que en la formulación I-2, se mejora la farmacotecnia de la mezcla pulverulenta, se reduce en especial su contenido en humedad.

La presencia del agente hidrotrópico no afecta ni a la resistencia a la fractura ni al tiempo de disgregación de los comprimidos.



## FORMULACIÓN I-4

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- LDP.....	65%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,465 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,526 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,131
- *Índice de Carr (C)* = 11,627 %
- *Ángulo de reposo* =  $39,966 \pm 0,49^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $5,746 \pm 0,49$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,523 \pm 0,23$  %
- *Distribución granulométrica:*

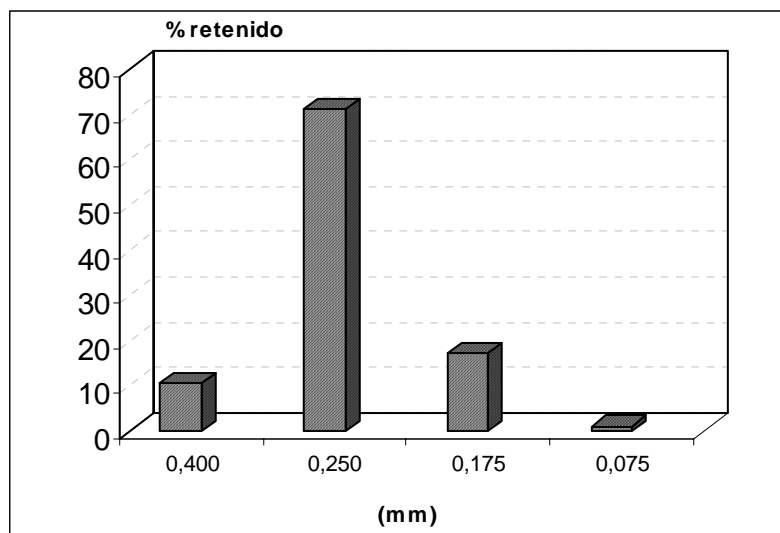


Fig. 32: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,035$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 321,160$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,14 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,67 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,22 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	203,9	6	206,9	11	192,8	16	198,1
2	202,3	7	205,2	12	203,2	17	203,1
3	201,7	8	202,4	13	204,7	18	195,0
4	205,5	9	208,7	14	197,8	19	201,5
5	202,8	10	209,0	15	205,1	20	199,1
<b>Peso medio:</b> 202,44mg		<b>Desv. Est.:</b> 3,84		<b>C.V.=</b> 1,89%			

**Tabla XXXI**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $65,07 \pm 6,16$  N (C.V.=9,46%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,44 \pm 0,11$  min. (C.V.= 25,41%)

• **OBSERVACIONES.**

En este caso, la incorporación del agente superdisgregante, almidón glicolato sódico (EXP), potencia de forma significativa las propiedades de fluidez, compresibilidad y humedad, cuya mejora ya era patente por la acción de los agentes hidrotrópicos.

Sin ser significativa, se observa una mejora en la disgregación de los comprimidos que puede estar relacionada también con la menor resistencia a la fractura.

## FORMULACIÓN I-5

- **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- LDP.....	65%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,444 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,512 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,153
- *Índice de Carr (C)* = 13,333 %
- *Ángulo de reposo* =  $38,023 \pm 0,35^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $5,224 \pm 0,20$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,356 \pm 0,393$  %
- *Distribución granulométrica:*

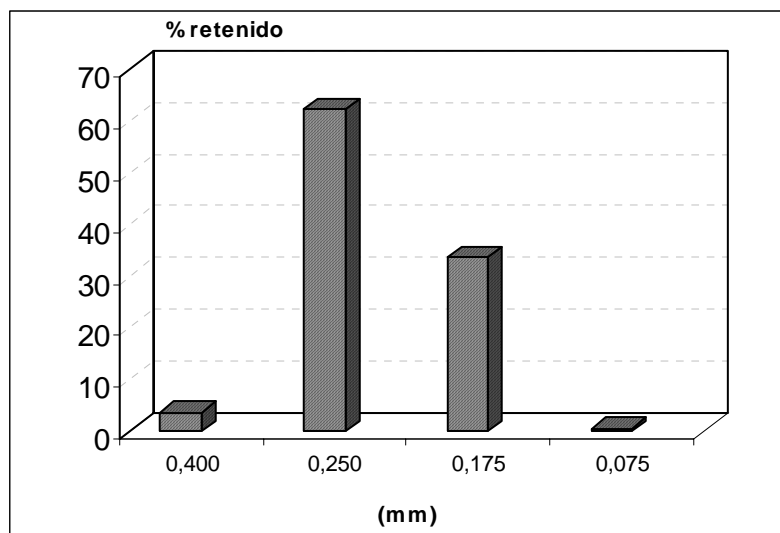


Fig. 33: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,035$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 321,160$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,10 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,57 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,23 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	194,3	6	193,7	11	196,6	16	196,3
2	199,9	7	196,3	12	198,7	17	202,4
3	207,7	8	202,6	13	200,9	18	198,2
4	199,2	9	195,1	14	198,9	19	206,2
5	196,8	10	193,1	15	201,0	20	199,1
<b>Peso medio:</b> 198,85mg		<b>Desv. Est.:</b> 3,83		<b>C.V.=</b> 1,92%			

Tabla XXXII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $64,53 \pm 7,78$  N (C.V.=12,05%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,46 \pm 0,07$  min. (C.V.= 16,74%)

• **OBSERVACIONES.**

Se aprecia una mejoría en la compresibilidad de la mezcla pulverulenta y en general de las características de ésta al incorporar el agente superdisgregante, con respecto a la formulación que no lo incluye.

Los comprimidos se comportan de igual forma que en la formulación I-4, lo que demuestra por tanto la mínima influencia del agente superdisgregante en el tiempo de disgregación.

## FORMULACIÓN I-6

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- MCC.....	73%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,370 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,434 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,173
- *Índice de Carr (C)* = 14,814 %
- *Ángulo de reposo* =  $31,394 \pm 0,43^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $9,167 \pm 1,84$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,900 \pm 0,20$  %

- *Distribución granulométrica:*

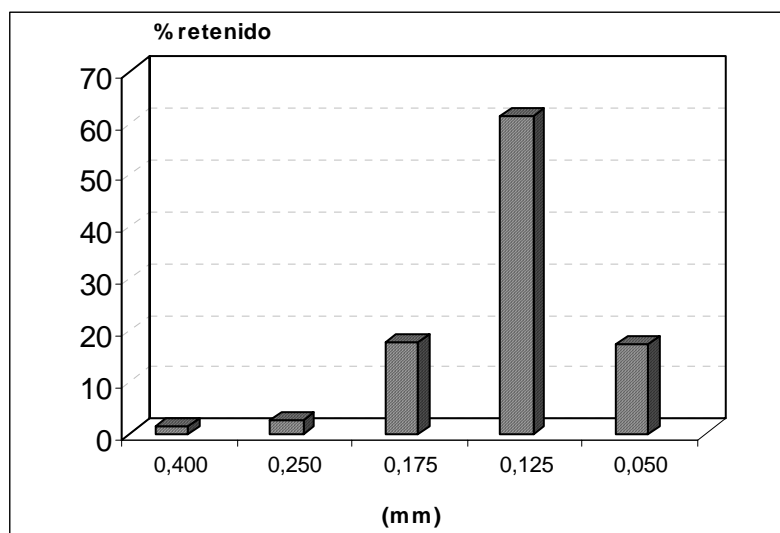


Fig. 34: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,0175$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 789,992$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,09 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,94 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,18 %

Cumple especificaciones.

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	203,2	6	200,2	11	196,7	16	198,3
2	198,7	7	199,4	12	201,7	17	199,8
3	202,6	8	207,9	13	204,6	18	199,6
4	195,3	9	202,0	14	202,8	19	204,5
5	206,2	10	194,7	15	198,0	20	200,2
<b>Peso medio:</b> 200,82 mg			<b>Desv. Est.:</b> 3,47		<b>C.V.=</b> 1,73%		

Tabla XXXIII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $70,74 \pm 2,78$  N (C.V.=3,94%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,34 \pm 0,05$  sg. (C.V.= 14,07%)

• **OBSERVACIONES.**

Propiedades reológicas y de superficie específica correctas en la mezcla pulverulenta.

La utilización de celulosa microcristalina con excipiente principal de compresión directa nos permite obtener comprimidos con características idóneas, destacando la rápida disgregación de nuestros comprimidos.

## FORMULACIÓN I-7

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- MCC.....	67%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,370 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,454 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,227
- *Índice de Carr (C)* = 18,518 %
- *Ángulo de reposo* =  $34,745 \pm 0,48^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $9,3254 \pm 1,31$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,020 \pm 0,03$  %

- *Distribución granulométrica:*

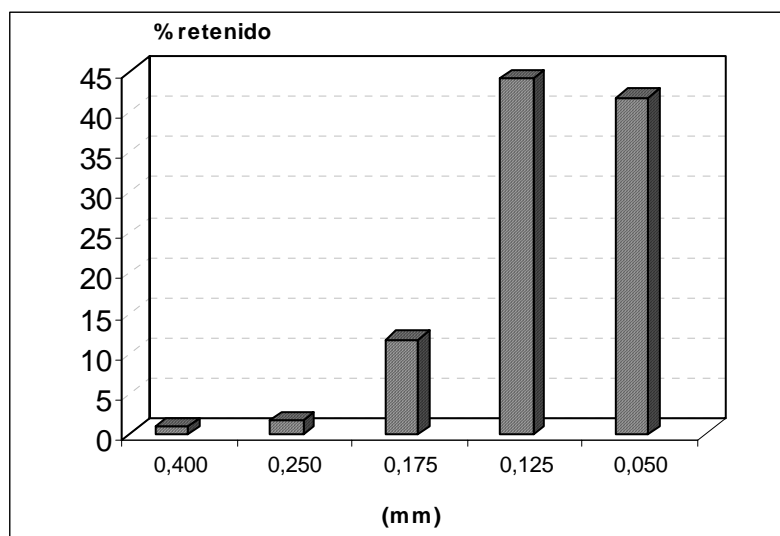


Fig. 35: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,015$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 847,556$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,98 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,22 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	198,0	6	199,0	11	196,0	16	200,9
2	195,4	7	199,6	12	198,5	17	203,0
3	199,8	8	200,5	13	203,0	18	196,0
4	199,3	9	200,6	14	202,8	19	197,3
5	200,1	10	196,5	15	198,2	20	200,7
<b>Peso medio:</b> 199,26 mg		<b>Desv. Est.:</b> 2,17		<b>C.V.=</b> 1,09%			

Tabla XXXIV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $66,90 \pm 3,38$  N (C.V.=5,05%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,18 \pm 0,01$  min. (C.V.= 9,10%)

• **OBSERVACIONES.**

Se aprecia un incremento en el valor de superficie específica y una marcada mejoría de la compresibilidad y fluidez respecto a la formulación inicial de la serie (I-6).

El tiempo de disgregación se ve reducido a la mitad con la incorporación del agente hidrotrópico Teofilina, a la formulación. El valor de resistencia a la fractura es ligeramente inferior.



## FORMULACIÓN I-8

- **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- MCC.....	67%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,370 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,454 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,227
- *Índice de Carr (C)* = 18,518 %
- *Ángulo de reposo* =  $36,308 \pm 0,43^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $8,604 \pm 0,682$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,633 \pm 0,32$  %

- *Distribución granulométrica:*

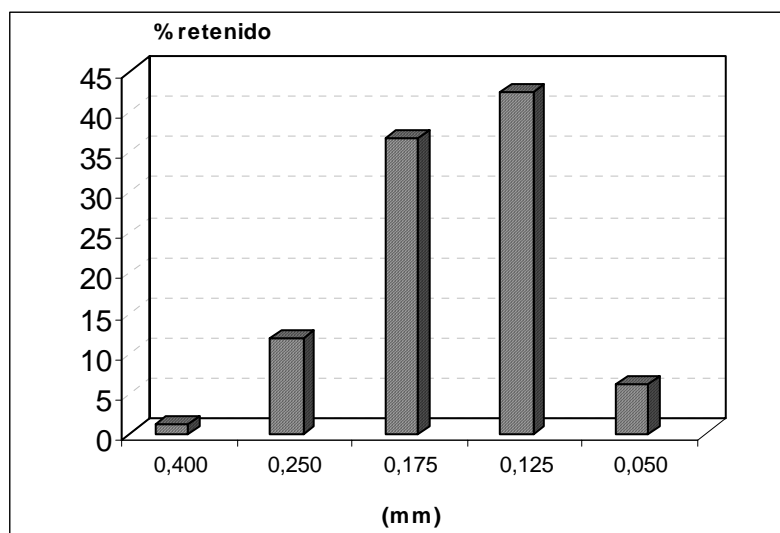


Fig. 36: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,015$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 853,433$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,09 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,98 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,17 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	198,1	6	195,7	11	199,0	16	199,1
2	195,1	7	199,8	12	202,2	17	197,9
3	197,6	8	200,7	13	197,3	18	195,4
4	196,2	9	201,5	14	197,8	19	195,8
5	195,5	10	200,3	15	194,1	20	198,7
<b>Peso medio:</b> 197,89 mg			<b>Desv. Est.:</b> 2,20		<b>C.V.=</b> 1,11%		

Tabla XXXV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $66,42 \pm 2,27$  N (C.V.=3,42%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,12 \pm 0,02$  min. (C.V.= 13,60%)

• **OBSERVACIONES.**

Se obtiene, al igual que en la formulación anterior, una mejora de las características de la mezcla para comprimir en su farmacotecnia, debida a la inclusión del agente hidrotrópico.

Se produce un efecto paralelo en la formulación al incorporar en este caso Cafeína como agente hidrotrópico, ligera disminución en la resistencia a la fractura acompaña de un fuerte descenso en el tiempo de disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN I-9

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- MCC.....	65%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,408 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,454 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,113
- *Índice de Carr (C)* = 10,204 %
- *Ángulo de reposo* =  $34,343 \pm 0,40^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $7,87 \pm 0,56$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,090 \pm 0,22$  %

- *Distribución granulométrica:*

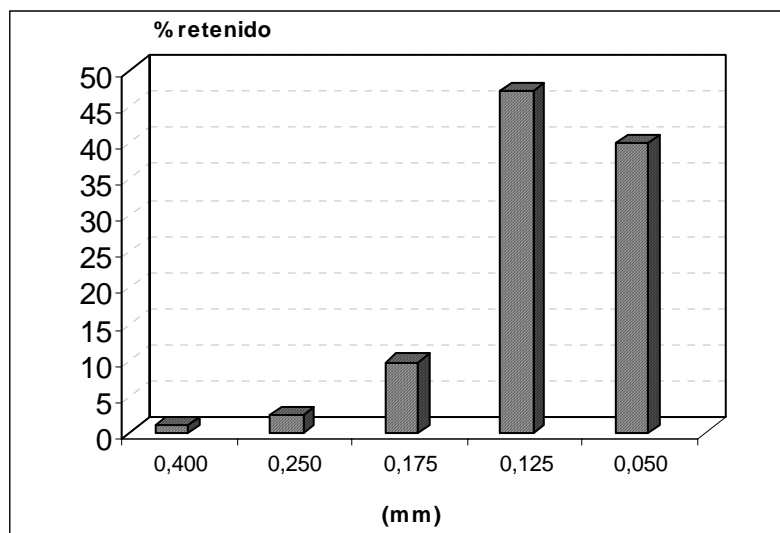


Fig. 37: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,015$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 845,068$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,90 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,11 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

nº	Peso (mg)	Nº	Peso (mg)	nº	Peso(mg)	nº	Peso (mg)
1	204,3	6	201,2	11	198,2	16	205,0
2	204,8	7	201,4	12	197,7	17	204,6
3	206,3	8	201,7	13	202,4	18	200,9
4	199,8	9	200,4	14	200,4	19	197,7
5	202,4	10	205,0	15	203,6	20	199,2
<b>Peso medio:</b> 201,85 mg			<b>Desv. Est.:</b> 2,61		<b>C.V.=</b> 1,29%		

Tabla XXXV

*Nº de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*Nº de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $66,42 \pm 6,13$  N (C.V.=9,23%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,07 \pm 0,01$  min. (C.V.= 11,94%)

• **OBSERVACIONES.**

La presencia de almidón glicolato sódico, confiere a la mezcla pulverulenta una compresibilidad ligeramente inferior.

En cuanto a los comprimidos, la incorporación del agente superdisgregante produce una disgregación casi instantánea.

**FORMULACIÓN I-10**• **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- MCC.....	65%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,408 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,454 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,113
- *Índice de Carr (C)* = 10,204 %
- *Ángulo de reposo* =  $34,144 \pm 0,29^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $7,36 \pm 0,61$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,063 \pm 0,22$  %

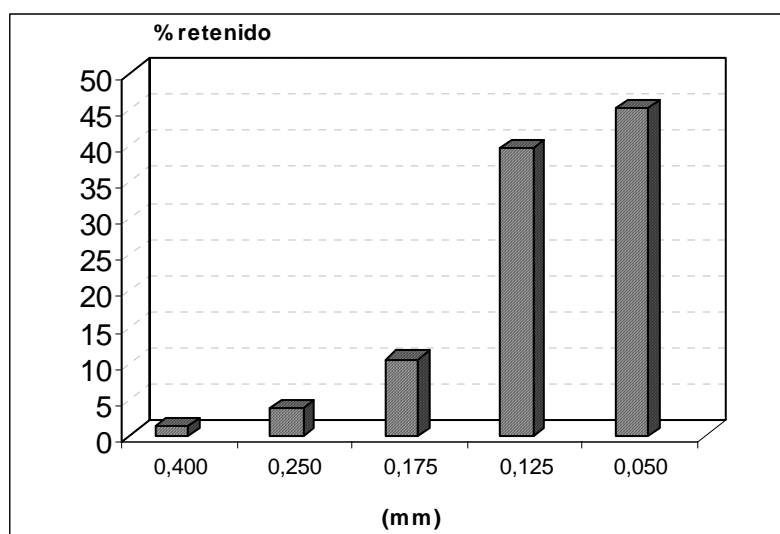
▪ ***Distribución granulométrica:***

Fig. 38: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,015$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 853,627$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,13 \pm 0,03$  mm

**Altura media** =  $2,97 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,17 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	201,5	6	202,0	11	197,5	16	202,6
2	200,5	7	199,1	12	199,0	17	199,6
3	202,1	8	200,8	13	205,2	18	205,4
4	201,9	9	204,8	14	199,5	19	198,5
5	197,1	10	196,9	15	204,7	20	196,2
<b>Peso medio:</b> 200,74 mg				<b>Desv. Est.:</b> 2,65		<b>C.V.=</b> 1,32%	

Tabla XXXVII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $64,53 \pm 3,69$  N (C.V.=5,73%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,08 \pm 0,01$  min. (C.V.= 1,21%)

• **OBSERVACIONES.**

La incorporación del agente superdisgregante disminuye la capacidad de compresibilidad de la mezcla, al igual que se observó en la fórmula I-9.

La inclusión del almidón glicolato sódico en la formulación confiere una gran capacidad de disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN I-11

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- CCL.....	73%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,400 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,434 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,087
- *Índice de Carr (C)* = 8,000 %
- *Ángulo de reposo* =  $31,544 \pm 0,29^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $9,984 \pm 0,64$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,890 \pm 0,39$  %

- *Distribución granulométrica:*

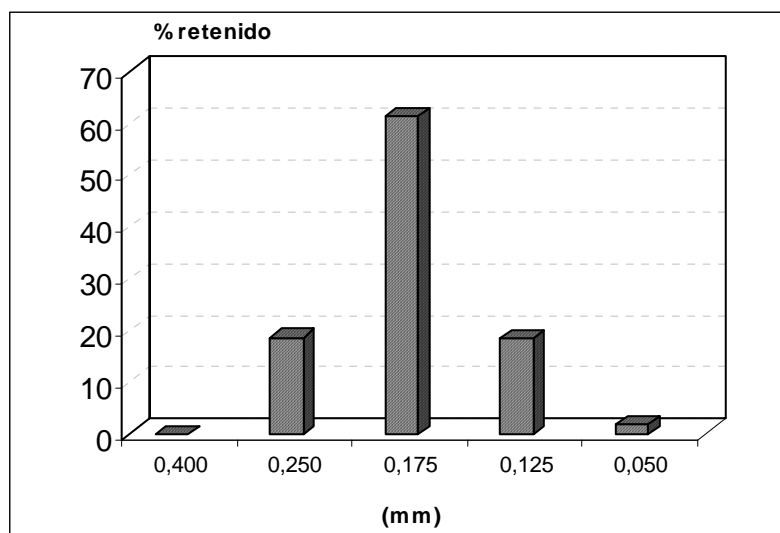


Fig. 39: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,024$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 567,072$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,73 \pm 0,03$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,20 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	N°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	197,1	6	203,1	11	200,5	16	200,3
2	201,0	7	199,7	12	199,6	17	204,3
3	195,9	8	202,3	13	203,7	18	194,1
4	199,4	9	205,3	14	199,8	19	199,8
5	197,5	10	204,6	15	198,5	20	199,5
<b>Peso medio:</b> 200,3 mg		<b>Desv. Est.:</b> 2,58		<b>C.V.=</b> 1,29%			

**Tabla XXXVIII**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $58,32 \pm 3,16$  N (C.V.= 4,98%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,54 \pm 0,04$  sg. (C.V.= 6,85%)

• **OBSERVACIONES.**

La utilización como excipiente de compresión directa, del compuesto celulosa-lactosa, proporciona un bajo valor de porcentaje de compresibilidad a la formulación, aunque se obtienen valores adecuados de superficie específica, fluidez, y humedad.

Las características de los comprimidos obtenidos son adecuadas para compresión directa, éstos tienen una buena disgregación. Aunque la resistencia a la fractura es inferior que en las formulaciones anteriores, esto no afecta de forma significativa a la friabilidad.



## FORMULACIÓN I-12

- COMPOSICIÓN.

- Indometacina.....	25%
- CCL.....	67%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,357 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,416 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,166
- *Índice de Carr (C)* = 14,285 %
- *Ángulo de reposo* =  $38,587 \pm 0,36^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $7,950 \pm 0,73$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,283 \pm 0,28$  %

- *Distribución granulométrica:*

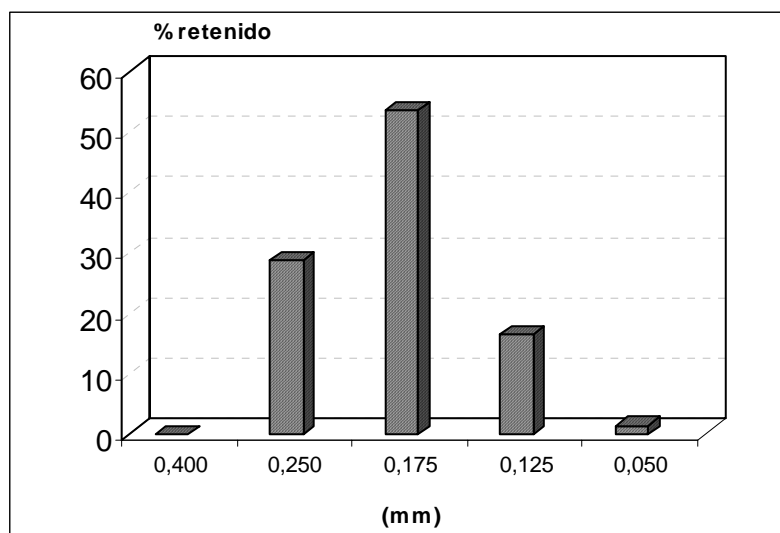


Fig. 40: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,025$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 562,261$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,10 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,68 \pm 0,03$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,21 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	202,0	6	201,7	11	203,6	16	205,7
2	200,8	7	197,7	12	200,7	17	199,0
3	202,0	8	198,4	13	201,9	18	195,5
4	201,3	9	196,5	14	204,4	19	202,9
5	201,7	10	203,6	15	201,1	20	198,3
<b>Peso medio:</b> 200,94 mg		<b>Desv. Est.:</b> 2,34		<b>C.V.=</b> 1,16%			

Tabla XXXIX

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $60,21 \pm 3,61$  N (C.V.= 5,99%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,75 \pm 0,12$  min. (C.V.=16,32%)

• **OBSERVACIONES.**

Se aprecia una mejora significativa tanto de la compresibilidad como de la fluidez, al incorporar a la formulación el agente hidrotrópico Teofilina, en comparación con la formulación anterior.

En los comprimidos se observa un ligero incremento en el tiempo de disgregación, presentando valores de resistencia a la fractura similares a la fórmula I-11.

## FORMULACIÓN I-13

- COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- CCL.....	67%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,400 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,434 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,087
- *Índice de Carr (C)* = 8,000 %
- *Ángulo de reposo* =  $36,065 \pm 0,32^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $7,793 \pm 0,673$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $4,120 \pm 0,105$  %

- *Distribución granulométrica:*

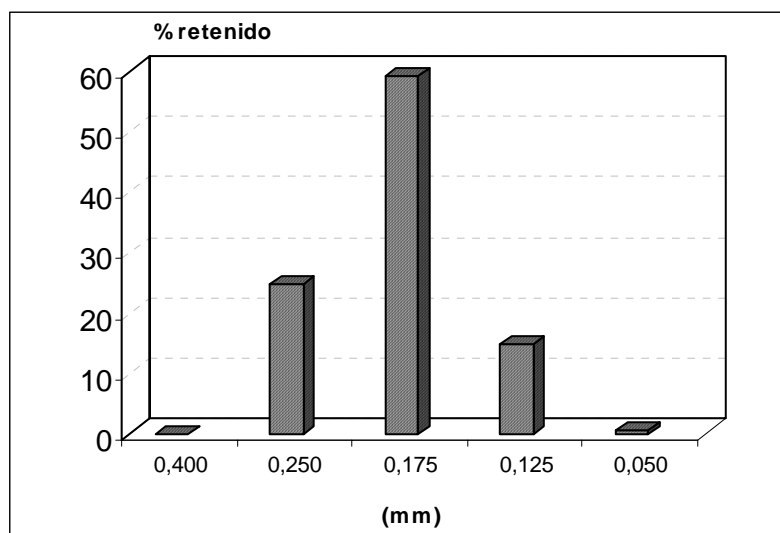


Fig. 41: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,025$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 539,147$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,64 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,17 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	206,3	6	193,0	11	204,1	16	205,9
2	205,9	7	198,9	12	204,3	17	206,4
3	204,6	8	202,8	13	203,9	18	200,1
4	195,6	9	203,8	14	201,8	19	205,5
5	201,7	10	205,8	15	201,3	20	196,8
<b>Peso medio:</b> 202,42 mg		<b>Desv. Est.:</b> 1,87		<b>C.V.=</b> 1,87%			

Tabla XL

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $67,23 \pm 5,00$  N (C.V.= 7,44%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $1,59 \pm 0,47$  min. (C.V.= 29,87%)

• **OBSERVACIONES.**

Se aprecia una mejoría de la fluidez de la mezcla pulverulenta, aunque no se mejora la compresibilidad por la presencia del agente hidrotrópico Caféina. El contenido en humedad es superior.

En este caso, el aumento en el tiempo de disgregación es mayor y va acompañado de un proporcional aumento en la resistencia a la fractura de los comprimidos.

## FORMULACIÓN I-14

- COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- CCL.....	65%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,408 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,454 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,113
- *Índice de Carr (C)* = 10,204 %
- *Ángulo de reposo* =  $37,525 \pm 0,24^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $8,30 \pm 0,37$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,113 \pm 0,37$  %
- *Distribución granulométrica:*

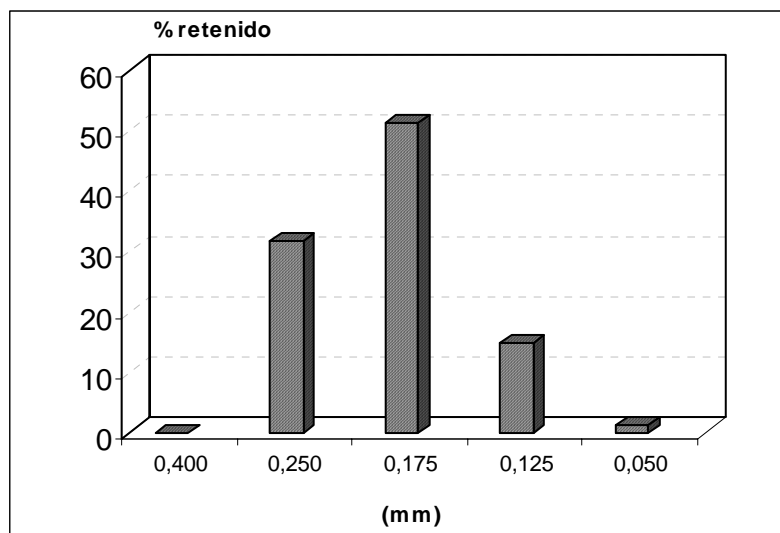


Fig. 42: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,026$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 505,060$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,68 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,22 %

Cumple especificaciones.

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	202,5	6	204,4	11	201,0	16	201,7
2	202,5	7	195,4	12	204,3	17	195,5
3	195,9	8	196,1	13	199,6	18	198,6
4	204,5	9	204,3	14	201,1	19	205,5
5	197,6	10	205,1	15	203,3	20	203,1
<b>Peso medio</b> = 201,10 mg			<b>Desv. Est.</b> = 3,41		<b>C.V.</b> = 1,69%		

Tabla XLI

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $63,45 \pm 2,91$  N (C.V. = 4,59%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,51 \pm 0,06$  min. (C.V. = 12,72%)

• **OBSERVACIONES.**

Al incluir almidón glicolato sódico en la mezcla pulverulenta se observa una mejoría en cuanto a las características farmacotécnicas.

En cuanto a los comprimidos, la incorporación del almidón glicolato sódico, compensa notoriamente el efecto del agente hidrotrópico Teofilina, sobre la disgregación de los comprimidos.

**FORMULACIÓN I-15**• **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina.....	25%
- CCL.....	65%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,408 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,465 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,139
- *Índice de Carr (C)* = 12,244 %
- *Ángulo de reposo* =  $36,729 \pm 0,66^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $8,204 \pm 1,94$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $3,730 \pm 0,15$  %

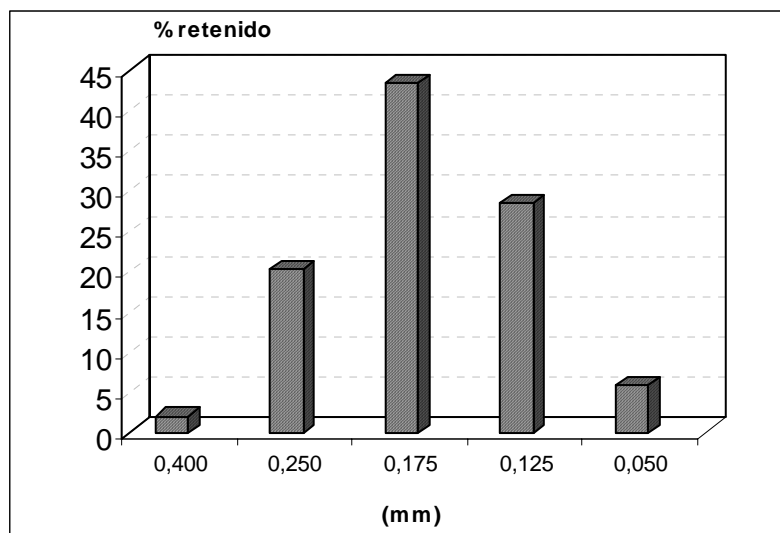
▪ ***Distribución granulométrica:***

Fig. 43: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,022$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 567,311$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, color blanco uniforme.

**Diámetro medio** =  $9,12 \pm 0,02$  mm

**Altura media** =  $2,65 \pm 0,00$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,23 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	202,8	6	201,5	11	195,7	16	195,7
2	199,4	7	203,3	12	196,7	17	197,8
3	201,9	8	196,7	13	201,8	18	200,6
4	197,9	9	200,3	14	201,3	19	199,6
5	201,0	10	199,7	15	196,0	20	199,8
<b>Peso medio</b> = 199,47 mg			<b>Desv. Est.</b> = 2,39		<b>C.V.</b> = 1,19%		

Tabla XLII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$  : Cero*

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 15\%$  : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $59,40 \pm 2,84$  N (C.V. = 4,79%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,43 \pm 0,14$  min. (C.V. = 32,9621%)

• **OBSERVACIONES.**

Se obtienen las mejores características de compresibilidad y fluidez dentro de la serie de formulaciones cuyo excipiente de compresión directa es el compuesto celulosa-lactosa.

Los comprimidos presentan los mejores resultados en cuanto al tiempo de disgregación de la serie de formulaciones conteniendo el compuesto celulosa-lactosa. Presentan menor resistencia a la fractura sin afectar a la friabilidad y así se minimiza el posible efecto negativo que se produce en la formulación al incorporar el agente hidrotrópico Cafeína.



#### **IV.4.2.**

#### **FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)**

## FORMULACIÓN T-1

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- LDP.....	28,55%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,622 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,664 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,066
- *Índice de Carr (C)* = 6,251 %
- *Ángulo de reposo* =  $26,037 \pm 0,18^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $16,561 \pm 1,90$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,283 \pm 0,19$  %

- *Distribución granulométrica:*

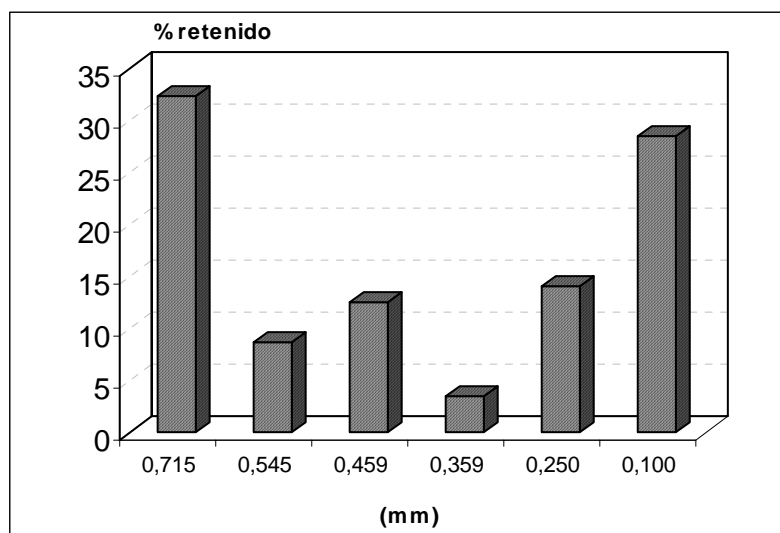


Fig. 44: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,046$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 247,872$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,24 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	368,2	6	357,5	11	367,1	16	360,1
2	369,0	7	363,6	12	366,5	17	359,9
3	366,8	8	355,2	13	372,0	18	366,2
4	352,9	9	354,9	14	362,6	19	368,5
5	368,9	10	351,6	15	369,2	20	371,2
<b>Peso medio:</b> 363,59mg		<b>Desv. Est.:</b> 6,33		<b>C.V.=</b> 1,74%			

Tabla XLIII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $75,60 \pm 7,03$  N (C.V.=9,29%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $5,46 \pm 0,87$  min. (C.V.= 23,74%)

• **OBSERVACIONES.**

La utilización del compuesto LDP (Lactosa, Povidona, Crospovidona), como excipiente principal de compresión directa en formulaciones con Tetraciclina HCl, confiere a la mezcla una baja compresibilidad y fluidez.

A pesar de las características de la mezcla pulverulenta, los comprimidos adquieren una adecuada resistencia a la fractura, si bien el tiempo de disgregación es relativamente alto, más aún si tenemos en cuenta la capacidad disgregante que per se, posee el mencionado diluyente.

## FORMULACIÓN T-2

- COMPOSICIÓN.

-Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- LDP.....	22,55%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,617 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,675 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,094
- *Índice de Carr (C)* = 8,590 %
- *Ángulo de reposo* =  $28,295 \pm 0,28^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $17,393 \pm 1,04$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,580 \pm 0,30$  %

- *Distribución granulométrica:*

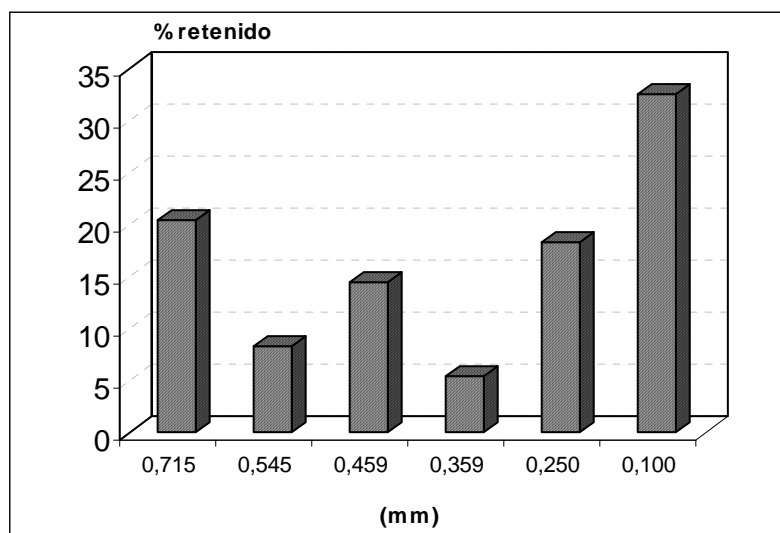


Fig. 45: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,041$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 278,821$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,61 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,20 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	363,3	6	375,4	11	368,0	16	362,7
2	364,4	7	356,9	12	357,0	17	363,8
3	359,9	8	367,9	13	373,9	18	371,8
4	374,7	9	359,4	14	374,9	19	349,8
5	371,4	10	349,1	15	353,7	20	369,9
<b>Peso medio:</b> 200,89mg		<b>Desv. Est.:</b> 5,45		<b>C.V.=</b> 2,71%			

Tabla XLIV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $73,98 \pm 8,46$  N (C.V.=11,43%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $7,91 \pm 1,25$  min. (C.V.= 15,84%)

• **OBSERVACIONES.**

La incorporación de un 6% de Teofilina como agente hidrotrópico Teofilina, se traduce en un aumento de la superficie específica, y una ligera mejora en las propiedades de compresibilidad y fluidez de la mezcla. Se obtienen valores de resistencia a la fractura similares a la formulación anterior.

Se observa que el tiempo de disgregación aumenta en más del doble que en la fórmula T-1.

## FORMULACIÓN T-3

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- LDP.....	22,55%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,603 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,704 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,166
- *Índice de Carr (C)* = 14,285 %
- *Ángulo de reposo* =  $29,003 \pm 0,20^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $16,653 \pm 0,81$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2973 \pm 0,19$  %

- *Distribución granulométrica:*

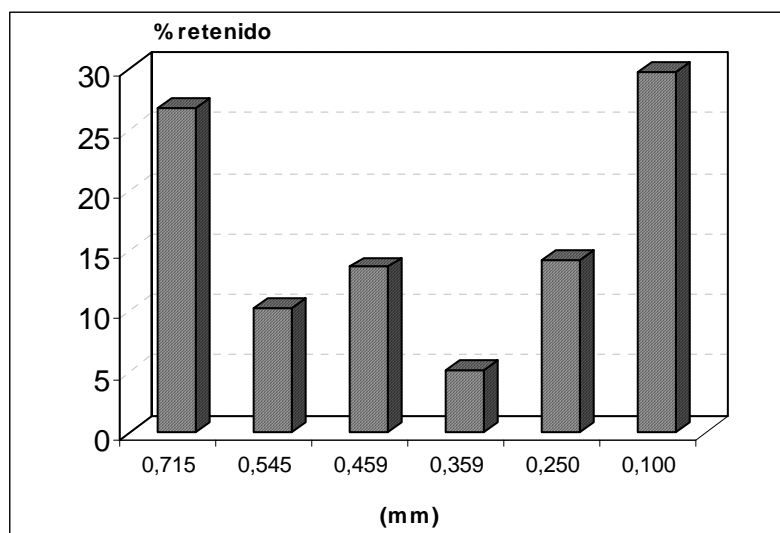


Fig. 46: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,030$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 363,055$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,56 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,22 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	351,3	6	354,2	11	364,9	16	361,5
2	362,6	7	362,7	12	362,7	17	358,2
3	356,5	8	355,8	13	352,0	18	357,9
4	358,8	9	368,6	14	360,9	19	356,3
5	354,4	10	353,2	15	366,2	20	360,5
<b>Peso medio:</b> 356,96mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,82		<b>C.V.=</b> 1,34%			

Tabla XLV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $72,90 \pm 3,31$  N (C.V.=4,54%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $8,85 \pm 0,80$  min. (C.V.= 13,74%)

• **OBSERVACIONES.**

A aprecia una mejora significativa de la compresibilidad de la mezcla pulverulenta con la presencia de Cafeína como agente hidrotrópico.

En los comprimidos obtenidos, aunque poseen valores de resistencia a la fractura similares, su disgregación se prolonga en el tiempo hasta valores medios cercanos a 9 minutos.

## FORMULACIÓN T-4

- COMPOSICIÓN.**

- Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- LDP.....	20,55%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,621 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,685 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,106
- *Índice de Carr (C)* = 9,326 %
- *Ángulo de reposo* =  $27,860 \pm 0,30^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $17,563 \pm 0,64$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,333 \pm 0,27$  %
- *Distribución granulométrica:*

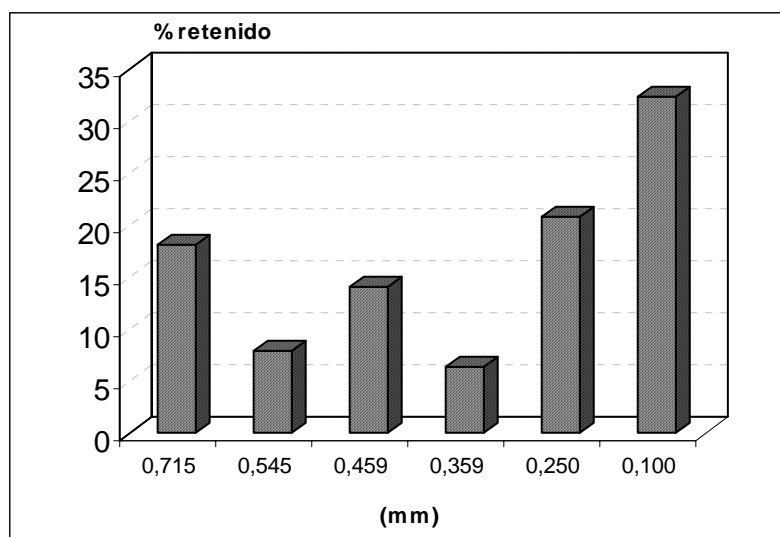


Fig. 47: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,020$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 433,973$  cm<sup>2</sup>/g



• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,04 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,58 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,16 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	370,8	6	367,0	11	362,1	16	354,2
2	349,1	7	361,1	12	355,7	17	358,1
3	366,1	8	367,6	13	358,5	18	368,1
4	359,3	9	356,1	14	361,0	19	359,6
5	364,0	10	367,8	15	368,1	20	363,6
<b>Peso medio:</b> 361,90mg		<b>Desv. Est.:</b> 5,48		<b>C.V.=</b> 1,51%			

Tabla XLVI

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $76,89 \pm 18,71$  N (C.V.=24,33%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $7,794 \pm 0,65$  min. (C.V.= 8,44%)

• **OBSERVACIONES.**

La incorporación del almidón glicolato sódico a la formulación no modifica sustancialmente las características de la mezcla pulverulenta. En los comprimidos se observa una ligera disminución del tiempo de disgregación.

## FORMULACIÓN T-5

- COMPOSICIÓN.**

-Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- LDP.....	20,55%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,609 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,706 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,158
- *Índice de Carr (C)* = 13,705 %
- *Ángulo de reposo* =  $28,231 \pm 0,19^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $17,818 \pm 1,19$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,540 \pm 0,24$  %

- *Distribución granulométrica:*

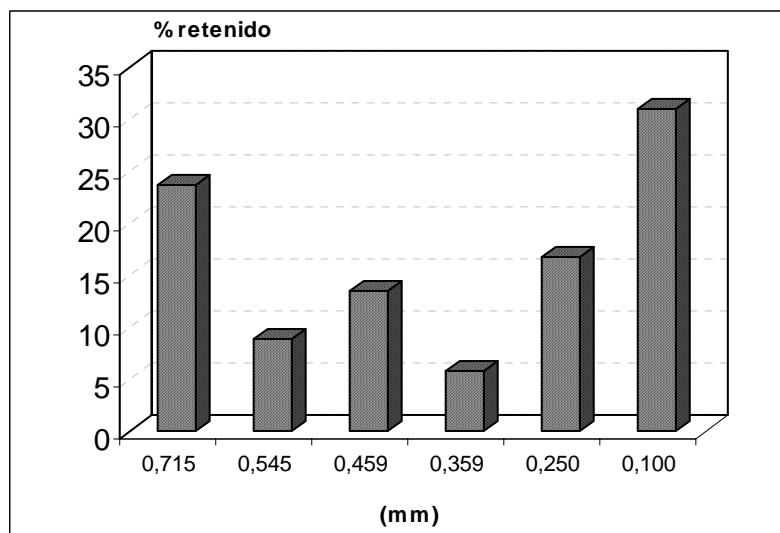


Fig. 48: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,035$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 321,160$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,16 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

nº	Peso (mg)	Nº	Peso (mg)	nº	Peso(mg)	nº	Peso (mg)
1	364,0	6	358,9	11	359,1	16	359,6
2	355,8	7	365,2	12	363,2	17	348,8
3	365,0	8	353,6	13	352,3	18	366,9
4	365,1	9	359,6	14	357,1	19	354,8
5	368,7	10	363,6	15	360,4	20	358,2
<b>Peso medio:</b> 359,99 mg		<b>Desv. Est.:</b> 5,01		<b>C.V.=</b> 1,39%			

Tabla XLVII

*Nº de unidades fuera de límites  $\pm 7,5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $82,08 \pm 6,55$  N (C.V.=7,98%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $5,97 \pm 1,08$  min. (C.V.= 18,16%)

• **OBSERVACIONES.**

La mezcla pulverulenta presenta características similares a las de las fórmulas anteriores.

La influencia del agente superdisgregante en la formulación es mayor que en la mezcla anterior. Aunque la variabilidad de los valores obtenidos es mayor, podemos concluir que el almidón glicolato sódico sí modifica positivamente la disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN T-6

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- MCC.....	28,55%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,454 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,526 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,157
- *Índice de Carr (C)* = 13,636 %
- *Ángulo de reposo* =  $31,025 \pm 0,30^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,953 \pm 1,63$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,430 \pm 0,42$  %

- *Distribución granulométrica:*

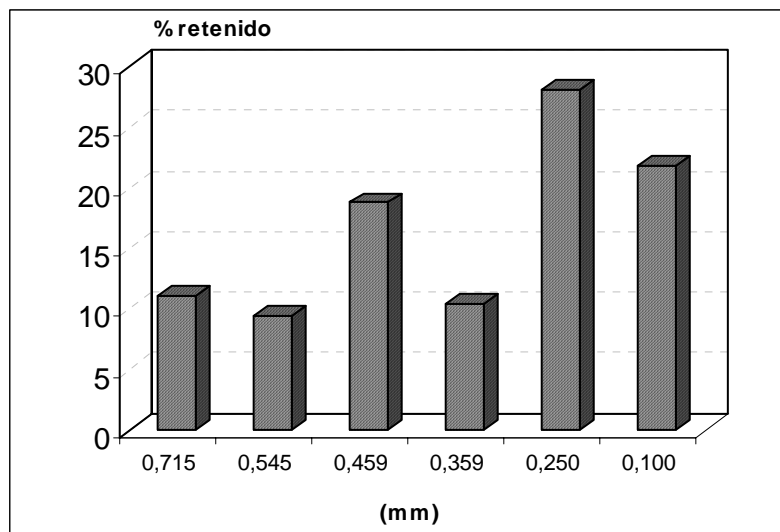


Fig. 49: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,036$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 315,038$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,32 % *Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	368,4	6	362,7	11	359,0	16	364,7
2	365,4	7	360,7	12	354,2	17	365,6
3	366,8	8	364,7	13	360,4	18	360,1
4	366,4	9	361,9	14	365,1	19	360,0
5	368,4	10	368,6	15	366,9	20	357,7
<b>Peso medio:</b> 363,38 mg			<b>Desv. Est.:</b> 3,92		<b>C.V.=</b> 1,08%		

Tabla XLVIII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero* *Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $93,43 \pm 8,94$  N (C.V.=9,57%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $10,57 \pm 2,14$  min. (C.V.= 20,26%)

• **OBSERVACIONES.**

La mezcla pulverulenta presenta buenas características de compresibilidad y fluidez al utilizar celulosa microcristalina como excipiente de compresión directa.

Se obtienen comprimidos de elevada resistencia a la fractura, lo que se traduce en un aumento del tiempo de disgregación, así como de la variabilidad obtenida en este parámetro.

## FORMULACIÓN T-7

- COMPOSICIÓN.

-Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- MCC.....	22,55%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,500 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,579 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,159
- *Índice de Carr (C)* = 13,750 %
- *Ángulo de reposo* =  $27,615 \pm 0,32^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $14,136 \pm 0,93$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $1,950 \pm 0,42$  %

- *Distribución granulométrica:*

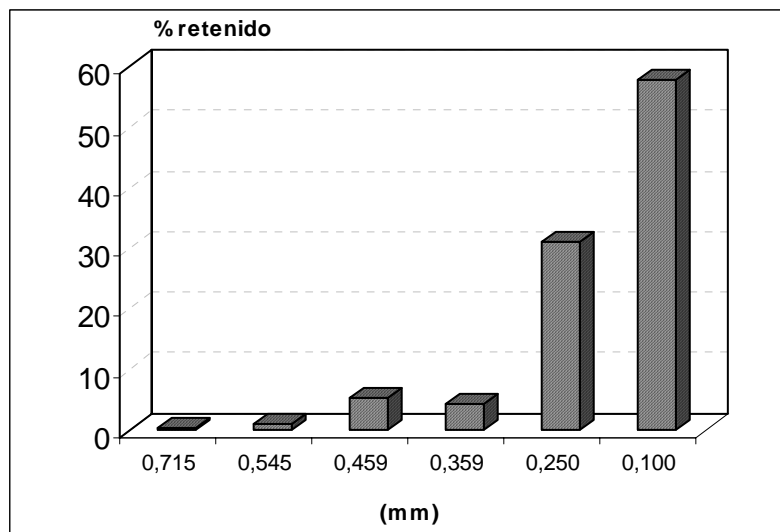


Fig. 50: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,028$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 405,900$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,61 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,17 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	364,9	6	367,4	11	366,4	16	352,5
2	366,8	7	365,2	12	359,2	17	369,1
3	368,2	8	368,4	13	366,2	18	362,6
4	366,0	9	364,5	14	367,0	19	361,6
5	365,1	10	365,9	15	367,4	20	363,2
<b>Peso medio:</b> 364,88 mg			<b>Desv. Est.:</b> 3,75		<b>C.V.=</b> 1,23%		

Tabla XLIX

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $70,64 \pm 4,21$  N (C.V.=5,96%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $6,63 \pm 1,49$  min. (C.V.= 22,54%)

• **OBSERVACIONES.**

La fluidez de la mezcla pulverulenta se ve disminuida en comparación con la formulación anterior; aunque no se modifica su capacidad de compresibilidad, se aprecia un significativo aumento de la superficie específica.

La incorporación del agente hidrotrópico nos lleva a obtener comprimidos con adecuada resistencia a la fractura, lo que se traduce, en una mejora en la disgregación de las formas sólidas de dosificación.

## FORMULACIÓN T-8

- COMPOSICIÓN.**

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- MCC.....	22,55%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,465 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,555 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,194
- *Índice de Carr (C)* = 16,279 %
- *Ángulo de reposo* =  $27,675 \pm 0,27^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $15,349 \pm 1,12$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $1,830 \pm 0,07$  %

- *Distribución granulométrica:*

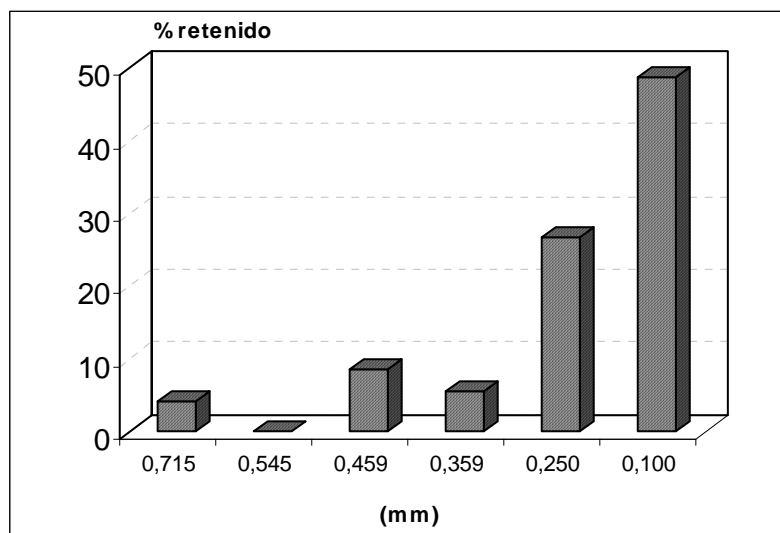


Fig. 51: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,032$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 352,75$  cm<sup>2</sup>/g



• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,56 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,18 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	368,3	6	370,3	11	368,7	16	370,5
2	364,9	7	365,9	12	370,5	17	370,9
3	372,0	8	365,7	13	371,0	18	368,7
4	367,7	9	370,0	14	369,2	19	369,7
5	367,3	10	370,5	15	361,7	20	366,3
<b>Peso medio:</b> 368,49 mg		<b>Desv. Est.:</b> 2,56		<b>C.V.=</b> 0,69%			

Tabla L

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $82,43 \pm 3,32$  N (C.V.= 4,03%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $7,09 \pm 1,96$  min. (C.V.= 27,72%)

• **OBSERVACIONES.**

La pérdida de fluidez de la mezcla pulverulenta va asociada en esta formulación con una mejora en su compresibilidad.

Los tiempos de disgregación obtenidos, si bien son mejores que en la primera formulación de la serie, siguen siendo elevados.

## FORMULACIÓN T-9

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- MCC.....	20,55%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,454 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,555 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,222
- *Índice de Carr (C)* = 18,181 %
- *Ángulo de reposo* =  $30,276 \pm 0,20^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,256 \pm 0,80$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $1,873 \pm 0,12$  %

- *Distribución granulométrica:*

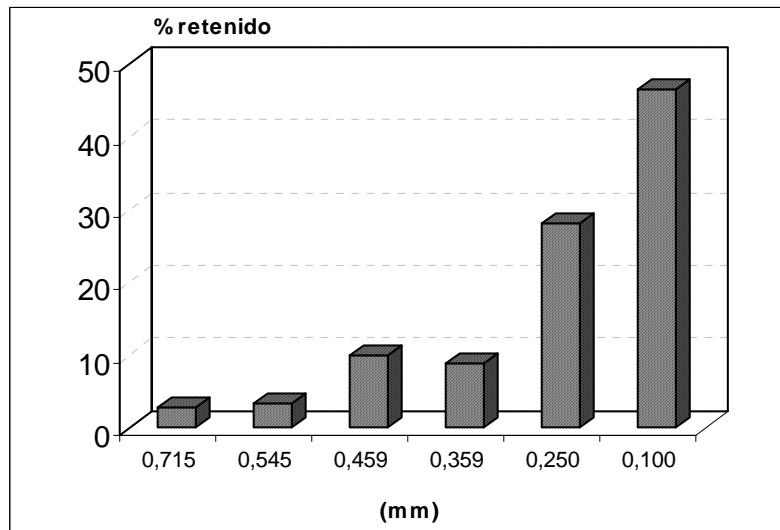


Fig. 52: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,031$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 362,419$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,04 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,58 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,19 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	357,8	6	364,8	11	357,9	16	357,9
2	365,9	7	364,0	12	364,6	17	365,4
3	367,7	8	363,6	13	364,1	18	361,1
4	356,8	9	363,2	14	363,3	19	360,9
5	360,3	10	365,6	15	359,4	20	360,5
<b>Peso medio:</b> 362,24 mg		<b>Desv. Est.:</b> 3,16		<b>C.V.=</b> 0,87 %			

**Tabla LI**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $61,27 \pm 5,39$  N

(C.V.=8,76%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $2,05 \pm 0,42$  min.

(C.V.= 20,45%)

• **OBSERVACIONES.**

La incorporación del almidón glicolato sódico provoca una mejora considerable en las características farmacotécnicas de la mezcla pulverulenta.

Aunque los comprimidos presentan menor resistencia a la fractura, podemos concluir que la mejora en la disgregación de los comprimidos es significativa y motivada por la acción del agente superdisgregante.

## FORMULACIÓN T-10

- **COMPOSICIÓN.**

-Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- MCC.....	20,55%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,512 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,571 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,114
- *Índice de Carr (C)* = 10,256 %
- *Ángulo de reposo* =  $30,142 \pm 0,25^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,984 \pm 1,02$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,183 \pm 0,17$  %
- *Distribución granulométrica:*

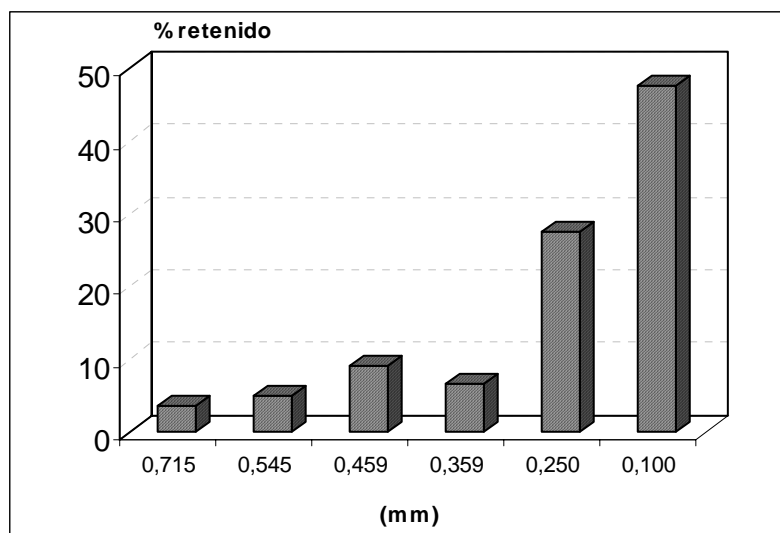


Fig. 53: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,032$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 357,140$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,47 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	353,3	6	363,8	11	366,1	16	365,0
2	360,8	7	358,8	12	362,2	17	355,1
3	361,9	8	358,2	13	365,1	18	357,2
4	353,7	9	364,5	14	369,7	19	363,7
5	365,4	10	366,3	15	362,9	20	360,9
<b>Peso medio:</b> 361,73 mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,34		<b>C.V.=</b> 1,20%			

Tabla LII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $62,75 \pm 4,87$  N (C.V.= 7,76%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $3,53 \pm 0,82$  min. (C.V.= 23,33%)

• **OBSERVACIONES.**

La formulación presenta una buena compresibilidad, obteniéndose una importante disminución en el valor de índice de Carr. Se mantienen correctos los valores de ángulo de reposo.

Al igual que la otra formulación de la serie con almidón glicolato sódico como agente superdisgregante (fórmula T-9), se observa una mejora significativa en la disgregación de los comprimidos.

## FORMULACIÓN T-11

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- CCL.....	28,55%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,465 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,526 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,131
- *Índice de Carr (C)* = 11,627 %
- *Ángulo de reposo* =  $28,611 \pm 0,17^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $11,764 \pm 0,77$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,310 \pm 0,23$  %

- *Distribución granulométrica:*

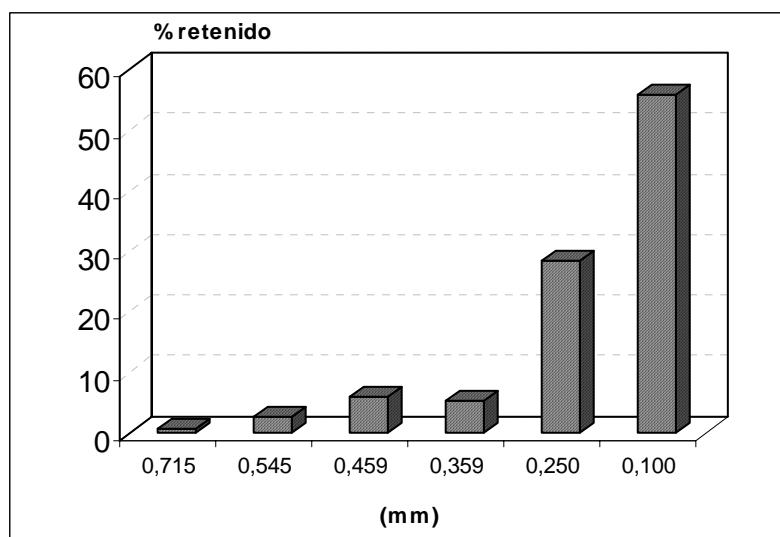


Fig. 54: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,029$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 388,263$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,38 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	356,1	6	357,6	11	356,8	16	368,0
2	357,3	7	351,5	12	355,1	17	355,0
3	361,0	8	357,9	13	360,6	18	360,7
4	350,2	9	351,2	14	354,6	19	360,9
5	355,3	10	352,0	15	352,4	20	354,6
<b>Peso medio:</b> 356,44 mg			<b>Desv. Est.:</b> 4,19		<b>C.V.=</b> 1,17%		

Tabla LIII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $64,16 \pm 7,02$  N (C.V.= 10,94%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $3,58 \pm 1,14$  min. (C.V.= 31,89%)

• **OBSERVACIONES.**

En las fórmulas de Tetraciclina ·HCl, el compuesto Celulosa-Lactosa nos permite obtener una mezcla pulverulenta con buenas características farmacotécnicas correctas, tanto de compresibilidad como de fluidez. Se obtienen también comprimidos con adecuada resistencia a la fractura y disgregación.

## FORMULACIÓN T-12

- COMPOSICIÓN.

-Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- CCL.....	22,55%
- Teofilina.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,526 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,606 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,151
- *Índice de Carr (C)* = 13,158 %
- *Ángulo de reposo* =  $30,209 \pm 0,16^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $14,797 \pm 0,58$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,196 \pm 0,34$  %

- *Distribución granulométrica:*

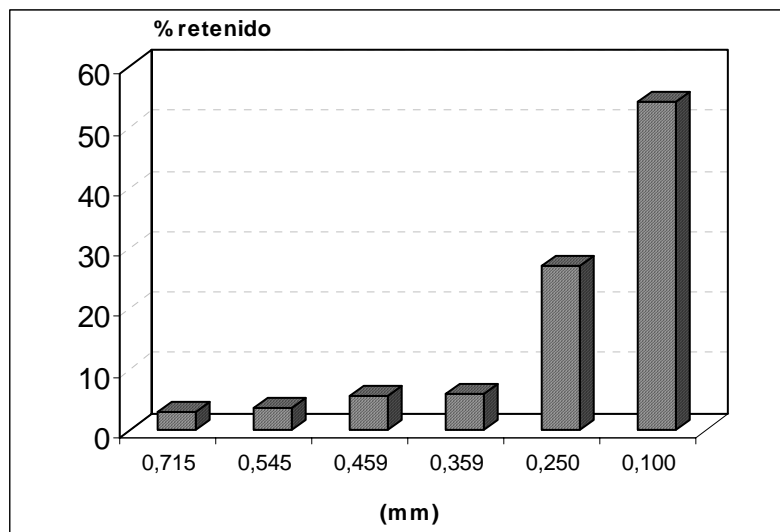


Fig. 55: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,030$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 372,046$  cm<sup>2</sup>/g



• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,61 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,23 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

nº	Peso (mg)	Nº	Peso (mg)	nº	Peso(mg)	nº	Peso (mg)
1	363,8	6	366,3	11	366,0	16	368,0
2	358,6	7	365,8	12	364,4	17	362,0
3	354,0	8	358,6	13	365,6	18	355,4
4	369,4	9	361,0	14	369,2	19	362,2
5	357,2	10	366,9	15	365,8	20	367,2
<b>Peso medio:</b> 363,37 mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,18		<b>C.V.=</b> 1,15%			

Tabla LIV

*Nº de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $63,99 \pm 7,94$  N (C.V.= 12,40%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $7,09 \pm 0,85$  min. (C.V.= 12,05%)

• **OBSERVACIONES.**

Se produce una mejora en la compresibilidad y en la fluidez de la mezcla pulverulenta al incorporar el agente hidrotrópico en la formulación.

A iguales valores de resistencia a la fractura de los comprimidos, se observa un incremento significativo del tiempo de disgregación en la formulación con Teofilina.

## FORMULACIÓN T-13

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina·HCl.....	69,44%
- CCL.....	22,55%
- Cafeína.....	6%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,476 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,555 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,166
- *Índice de Carr (C)* = 14,285 %
- *Ángulo de reposo* =  $29,296 \pm 0,28^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,649 \pm 0,466$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,433 \pm 0,23$  %

- *Distribución granulométrica:*

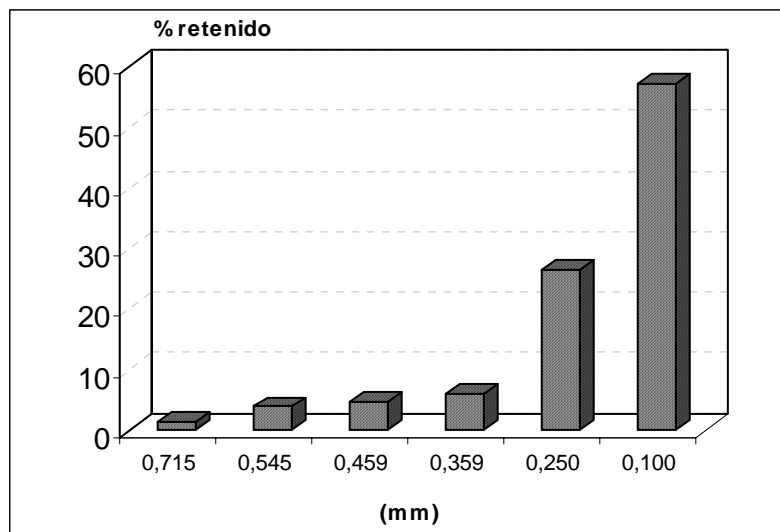


Fig. 56: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,030$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 380,43$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,56 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,13 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	359,9	6	364,1	11	361,6	16	365,1
2	365,6	7	356,2	12	362,1	17	358,8
3	367,2	8	368,2	13	365,5	18	362,7
4	366,8	9	351,4	14	365,0	19	364,6
5	358,6	10	369,3	15	364,2	20	359,6
<b>Peso medio:</b> 362,825 mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,39		<b>C.V.=</b> 1,21%			

Tabla LV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $67,47 \pm 8,81$  N (C.V.= 13,06%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $9,03 \pm 0,96$  min. (C.V.= 10,95%)

• **OBSERVACIONES.**

Al igual que en la formulación anterior de la serie con el complejo Celulosa-Lactosa como diluyente, la incorporación del agente hidrotrópico produce una mejora en las características farmacotécnicas de la mezcla pulverulenta.

En cuanto a los comprimidos obtenidos, también se observa un aumento significativo en el tiempo de disgregación con la incorporación de la Cafeína.

## FORMULACIÓN T-14

- COMPOSICIÓN.

- Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- CCL.....	20,55%
- Teofilina.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,500 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,571 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,142
- *Índice de Carr (C)* = 12,500 %
- *Ángulo de reposo* =  $30,210 \pm 0,30^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,301 \pm 0,64$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,043 \pm 0,05$  %
- *Distribución granulométrica:*

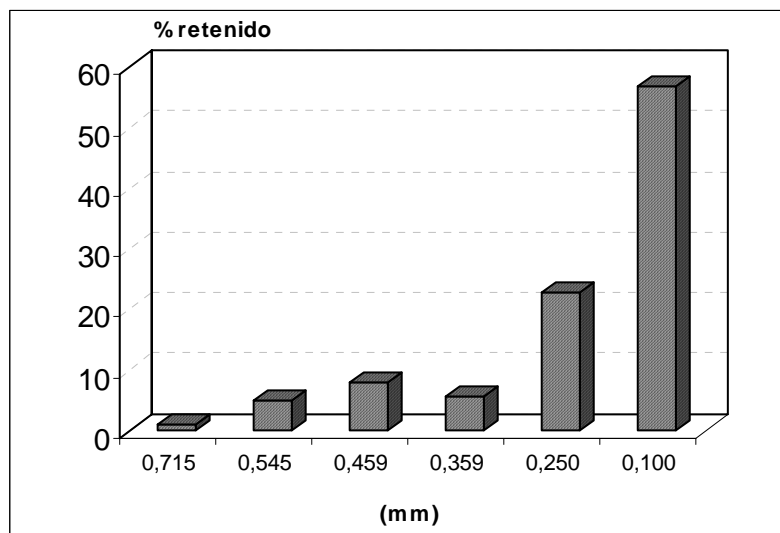


Fig. 57: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,031$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 361,095$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,04 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,58 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,16 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N °	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	358,7	6	356,4	11	365,5	16	357,0
2	356,7	7	367,0	12	356,0	17	367,6
3	369,1	8	364,6	13	369,7	18	363,8
4	363,5	9	362,9	14	355,4	19	357,6
5	363,6	10	366,4	15	355,8	20	367,2
<b>Peso medio:</b> 362,20 mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,99		<b>C.V.=</b> 1,37 %			

**Tabla LVI**

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $62,27 \pm 5,32$  N

(C.V.= 8,54%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $3,69 \pm 0,87$  min.

(C.V.= 23,74%)

• **OBSERVACIONES.**

Con la incorporación del disgregante no se producen modificaciones significativas en las características farmacotécnicas de la mezcla pulverulenta, aunque sí se obtienen reducciones considerables de los tiempos de disgregación de los comprimidos, frente a los que presentaba la formulación inicial de la serie (fórmula T-11).

## FORMULACIÓN T-15

- COMPOSICIÓN.**

-Tetraciclina ·HCl.....	69,44%
- CCL.....	20,55%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,500 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,571 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,143
- *Índice de Carr (C)* = 12,500 %
- *Ángulo de reposo* =  $29,812 \pm 0,29^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $14,163 \pm 0,46$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,150 \pm 0,06$  %

- ***Distribución granulométrica:***

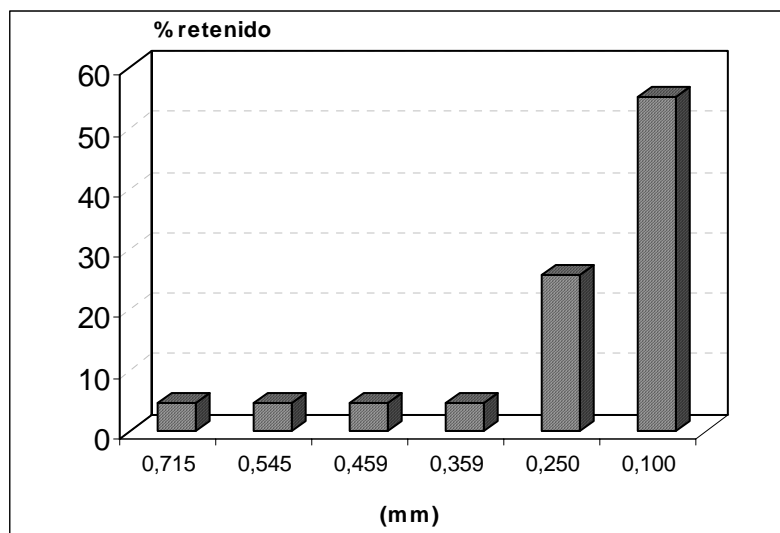


Fig. 58: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- ***Diámetro medio volumen/superficie:***  $Dv/s = 0,031$  cm
- ***Superficie específica:***  $Se = 361,819$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre oscuro uniforme sobre fondo blanco.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $2,96 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,19 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	N°	Peso (mg)
1	369,1	6	362,7	11	371,1	16	366,3
2	371,6	7	372,4	12	364,9	17	358,6
3	370,9	8	366,4	13	366,4	18	364,2
4	353,0	9	365,7	14	368,8	19	367,9
5	371,2	10	362,2	15	361,9	20	367,3
<b>Peso medio:</b> 366,13 mg		<b>Desv. Est.:</b> 4,80		<b>C.V.=</b> 1,31%			

Tabla LVII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5\%$ : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $61,04 \pm 4,12$  N (C.V.= 6,75%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $3,21 \pm 0,51$  min. (C.V.= 15,88%)

• **OBSERVACIONES.**

Las características farmacotécnicas de la mezcla pulverulenta son similares a las de la serie (fórmula T-11 a T-15).

Se confirma la mejoría en la disgregación de los comprimidos como consecuencia de la acción del almidón glicolato sódico. Se obtienen los valores más bajos de tiempo de disgregación de la serie.

#### **IV.4.3.**

### **ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T**



• **OBSERVACIONES GENERALES FORMULAS I.**

Los resultados obtenidos de los parámetros farmacotécnicos más relevantes para nuestro estudio para las fórmulas de Indometacina se resumen en la siguiente tabla de valores.

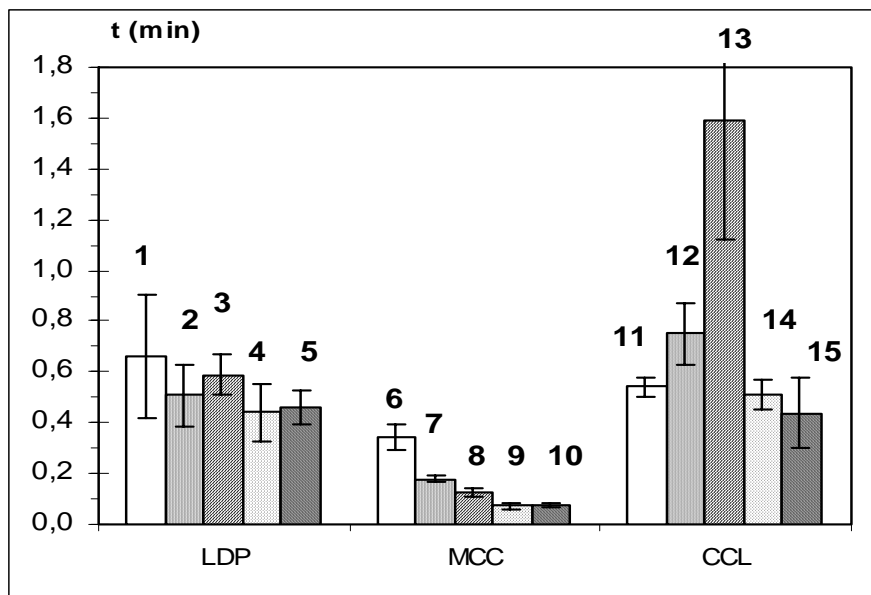
Fórmula	PARÁMETROS FARMACOTÉCNICOS					
	MEZCLAS PULVERULENTAS			COMPRIMIDOS		
	I.C. (%)	A. R. ( $\alpha^\circ$ )	S <sub>e</sub> (cm <sup>2</sup> /g)	F. (%)	R. F. (N)	T. D. (min)
I-1	9,75	33,63	455,90	0,16	66,96	0,66 ±0,24
I-2	11,90	38,01	367,03	0,27	70,74	0,51±0,12
I-3	9,75	35,86	363,05	0,21	70,20	0,59±0,08
I-4	11,62	39,96	321,16	0,22	65,07	0,44±0,11
I-5	13,33	38,02	355,60	0,23	64,53	0,46±0,07
I-6	14,81	31,39	789,90	0,18	70,74	0,34±0,05
I-7	18,51	34,74	847,55	0,22	66,90	0,18±0,01
I-8	18,51	36,30	853,43	0,17	66,42	0,12±0,02
I-9	10,20	34,34	845,06	0,11	66,42	0,07±0,01
I-10	10,20	34,14	853,62	0,17	64,53	0,08±0,01
I-11	8,00	31,54	567,07	0,20	58,32	0,54±0,04
I-12	14,28	38,58	562,26	0,21	60,21	0,75±0,12
I-13	8,00	36,06	539,14	0,17	67,23	1,59±0,47
I-14	10,20	37,52	505,06	0,22	63,45	0,52±0,06
I-15	12,24	36,72	567,30	0,23	59,40	0,43±0,14

**Tabla LVIII:** Resumen datos farmacotécnicos de caracterización de Fórmulas I (Indometacina): **I.C.:** Índice de compresibilidad (%), **A.R.:** Ángulo de reposo (°), **S<sub>e</sub>:** Superficie específica, **F.:** Friabilidad (%), **R.F.:** Resistencia a la fractura (N), y **T.D.:** Tiempo de disgregación medio (min.).

**Podemos concluir:**

- Todas las formulaciones presentan una adecuada compresibilidad de su mezcla pulverulenta. Destaca la serie de formulaciones con MCC ( I-6 a I-10) como excipiente principal de compresión directa y especialmente con la incorporación de los agentes hidrotrópicos a la serie.
- En todas las formulaciones obtenemos valores de ángulo de reposo inferiores a 40°. La incorporación de los agentes hidrotrópicos y del superdisgregante afectan negativamente a la fluidez.
- La utilización de MCC como excipiente principal de compresión directa proporciona mayor superficie específica a la mezcla pulverulenta.

- Todas las formulaciones presentan una adecuada resistencia a la fractura. No existe diferencia de una serie a otra ni por la incorporación de los distintos componentes, agentes hidrotrópicos y superdisgregante.



**Fig. 59:** Tiempos de disgregación fórmulas I. Valores representados: media  $\pm$  desv. estd.

- Todas las formulaciones presentan bajos tiempos de disgregación, menores a dos minutos. La utilización de MCC como excipiente de compresión directa, proporciona a los comprimidos una excelente capacidad de disgregación.

La incorporación del superdisgregante favorece la disgregación de los comprimidos, característica farmacotécnica que influye en la disponibilidad del principio activo.

**OBSERVACIONES GENERALES FORMULAS T.**

Los resultados obtenidos de los parámetros farmacotécnicos más relevantes para nuestro estudio para las fórmulas de Indometacina se resumen en la siguiente tabla de valores.

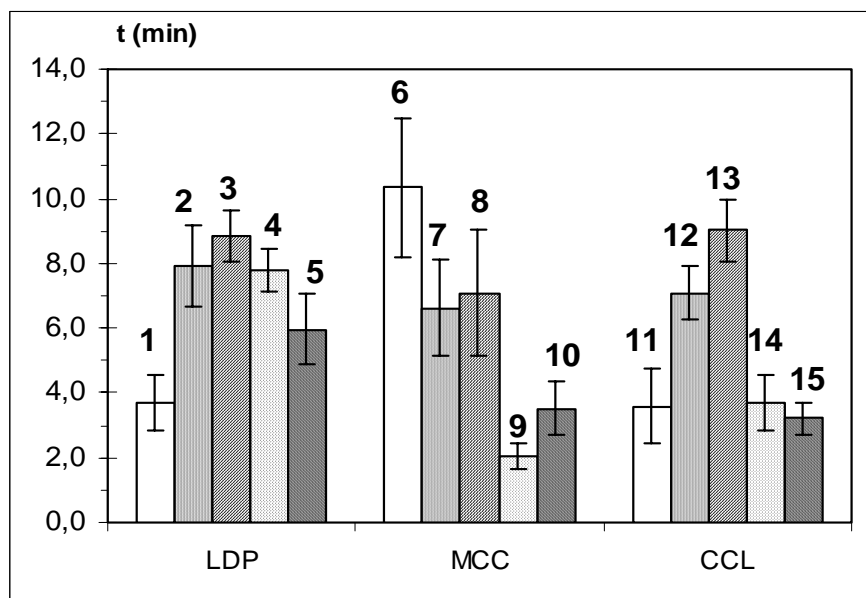
Fórmula	PARÁMETROS FARMACOTÉCNICOS					
	MEZCLAS PULVERULENTAS			COMPRIMIDOS		
	C. (%)	A. R. ( $\alpha^\circ$ )	S <sub>e</sub> (cm <sup>2</sup> /g)	F. (%)	R. F. (N)	T. D. (min)
T-1	6,25	26,03	247,87	0,24	75,60	5,46 ± 0,87
T-2	8,59	28,29	278,82	0,20	73,98	7,91±1,25
T-3	14,28	29,00	363,08	0,22	72,90	8,85±0,80
T-4	9,32	27,86	443,97	0,16	76,89	7,79±0,65
T-5	13,70	28,23	321,16	0,16	82,08	5,97±1,08
T-6	13,70	31,03	315,03	0,32	93,43	10,57±2,14
T-7	13,75	27,61	368,52	0,17	70,64	6,63±1,49
T-8	16,27	27,67	334,18	0,18	82,43	7,09±1,96
T-9	18,18	30,27	343,34	0,19	61,27	2,05±0,42
T-10	10,25	30,14	328,94	0,47	62,75	3,53±0,82
T-11	11,62	28,61	388,26	0,38	64,16	3,58±1,14
T-12	13,15	30,20	372,04	0,23	63,99	7,09±0,85
T-13	14,28	29,29	380,43	0,13	67,47	9,03±0,90
T-14	12,50	30,21	361,09	0,16	62,27	3,69±0,87
T-15	12,50	29,81	361,81	0,19	61,04	3,21±0,51

**Tabla LIX:** Resumen datos farmacotécnicos de caracterización de Fórmulas T (Tetraciclina ·HCl): **I.C.:** Índice de compresibilidad (%), **A.R.:** Ángulo de reposo (°), **S<sub>e</sub>:** Superficie específica, **F.:** Friabilidad (%), **R.F.:** Resistencia a la fractura (N), y **T.D.:** Tiempo de disgregación medio (min.).

**Podemos concluir:**

- La formulación origen de la serie con LDP como excipiente de compresión directa (T-1), presenta una baja compresibilidad. Ésta mejora al incorporar los agentes hidrotrópicos, especialmente en las formulaciones con Cafeína. Efecto que también es observado en las otras dos series de fórmulas, si bien la compresibilidad de las formulaciones de origen es adecuada.
- Todas las formulaciones presentan una adecuada fluidez, contenido en humedad y superficie específica, parámetros farmacotécnicos que no son alterados al incorporar los agentes hidrotrópicos, ni el superdisgregante.

- La formulación T-6, que contiene MCC como excipiente de compresión directa, presenta una elevada resistencia a la fractura, mayor a 90 Nw; se observa una relación directa entre su resistencia a la fractura y su tiempo de disgregación. El resto de formulaciones tienen una adecuada resistencia a la fractura.



**Fig. 60:** Tiempos de disgregación fórmulas T. Valores representados: media  $\pm$  desv. estd.

- En la serie de formulaciones con CCL, la incorporación de los agentes hidrotrópicos, afecta negativamente a la disgregación de los comprimidos.
- La incorporación del agente superdisgregante no influye en el tiempo de disgregación de las formulaciones con LDP como diluyente. En las formulaciones con MCC y CCL como excipiente de compresión directa, se observa una mejora significativa en la disgregación de los comprimidos que afecta positivamente en la disponibilidad del principio activo.

#### **IV.4.4.**

#### **FÓRMULAS I- $\beta$ CICLODEXTRINA**

**FORMULACIÓN I/βCD-10**• **COMPOSICIÓN.**

- Indometacina-βCD.*.....	25%
- MCC.....	65%
- Cafeína.....	6%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

\* 25 mg de Indometacina equivalen a 104,475 mg de Indometacina-βCD. Peso teórico de un comprimido: 420 mg.

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,533 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,685 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,285
- *Índice de Carr (C)* = 22,222 %
- *Ángulo de reposo* =  $38,580 \pm 0,32^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $12,555 \pm 0,90$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $6,876 \pm 0,61$  %

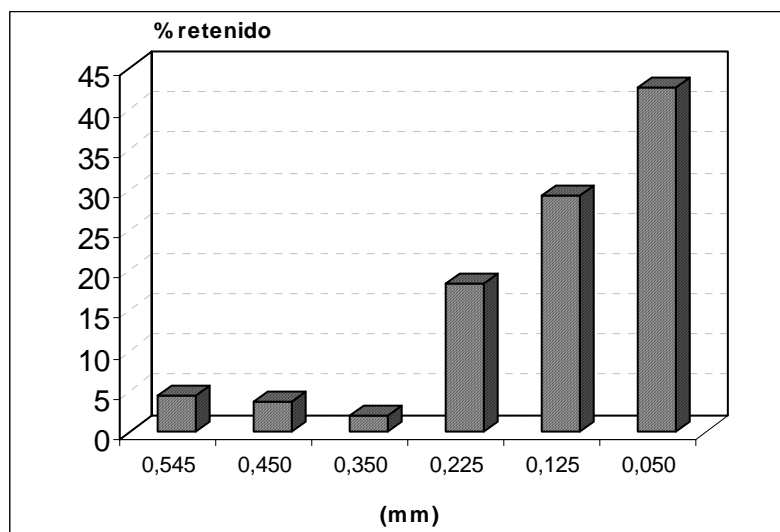
▪ ***Distribución granulométrica:***

Fig. 61: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,008$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 1059,872$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos blancos biselados planos, brillo correcto en los bordes.

**Diámetro medio** =  $12,07 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $3,65 \pm 0,02$  mm

▪ **Friabilidad:**

F = 0,07 %

Cumple especificaciones.

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	418,5	6	415,5	11	417,7	16	417,0
2	418,5	7	418,9	12	420,7	17	421,6
3	416,5	8	420,7	13	419,0	18	423,7
4	420,5	9	419,7	14	418,4	19	426,7
5	415,6	10	418,8	15	418,2	20	420,8
<b>Peso medio:</b> 419,35 mg		<b>Desv. Est.:</b> 2,47		<b>C.V.=</b> 0,58%			

Tabla LX

N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $68,05 \pm 6,30$  N

(C.V.= 9,25%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,10 \pm 0,02$  min.

(C.V.= 22,76%)

• **OBSERVACIONES.**

La mezcla pulverulenta presenta un elevado contenido en humedad y superficie específica respecto a la formulaciones con celulosa microcristalina como excipiente de compresión directa sin  $\beta$ -ciclodextrina. Al mismo tiempo se observa un aumento significativo en cuanto a su fluidez y compresibilidad.

Sin efectuar cambio en los punzones a la hora de la producción, se produce un incremento de la altura media de los comprimidos. La incorporación del principio activo junto con la  $\beta$ -ciclodextrina, nos permite reducir drásticamente los valores de tiempo de disgregación, siendo ésta prácticamente inmediata. La resistencia a la fractura de los comprimidos no se modifica.

**FORMULACIÓN I/βCD-11**• **COMPOSICIÓN.**

-Indometacina-βCD *	25%
- CCL	73%
- Estearato Magnésico	2%

\* 25 mg de Indometacina equivalen a 104,475 mg de Indometacina-βCD. Peso teórico de un comprimido: 420 mg.

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,521 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,615 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,179
- *Índice de Carr (C)* = 15,217 %
- *Ángulo de reposo* = 28,133 ± 0,29°
- *Velocidad de deslizamiento* = 11,050 ± 1,02 g/sg
- *Contenido en humedad* = 5,023 ± 0,34 %

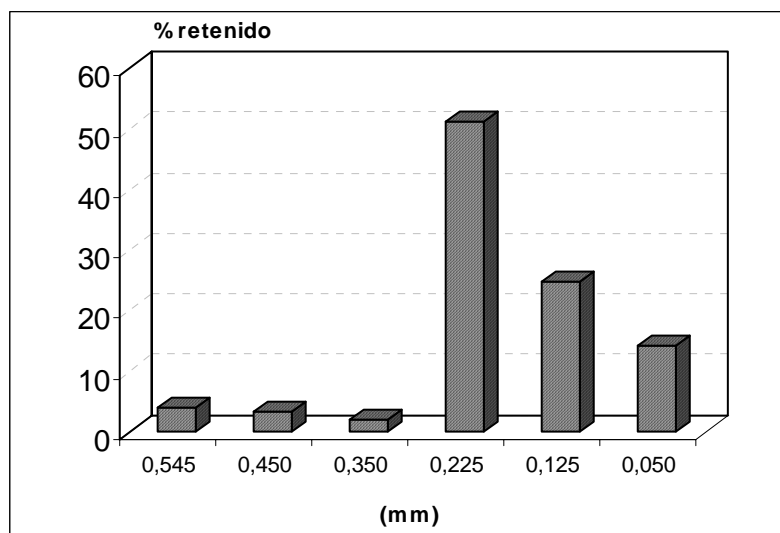
▪ ***Distribución granulométrica:***

Fig. 62: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,013 \text{ cm}$
- *Superficie específica:*  $Se = 724,950 \text{ cm}^2/\text{g}$



• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos blancos biselados planos, brillo correcto en los bordes.

**Diámetro medio** =  $12,04 \pm 0,01$  mm

**Altura media** =  $3,41 \pm 0,01$  mm

▪ **Friabilidad:**

F = 0,23 %

Cumple especificaciones.

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N °	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	425,5	6	428,4	11	420,1	16	420,7
2	426,2	7	417,2	12	419,1	17	418,1
3	424,9	8	425,6	13	419,2	18	421,9
4	425,6	9	427,9	14	419,4	19	425,6
5	424,7	10	424,1	15	420,3	20	417,9
<b>Peso medio:</b> 422,62 mg		<b>Desv. Est.:</b> 3,57		<b>C.V.=</b> 0,84%			

Tabla LXI

N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $63,80 \pm 5,70$  N

(C.V.= 8,93%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,15 \pm 0,05$  min.

(C.V.= 3,71%)

• **OBSERVACIONES.**

Como consecuencia de la incorporación de la  $\beta$ -ciclodextrina a la formulación, utilizando el compuesto celulosa-lactosa como excipiente de compresión directa, se incrementa la superficie específica de la mezcla y se mejora ligeramente la compresibilidad de la mezcla pulverulenta. Los valores de ángulo de reposo son similares.

Se aprecia un aumento de la altura media de los comprimidos. Los comprimidos obtenidos no presentan modificación en cuanto a su resistencia a la fractura; sin embargo, y al igual que en la otra formulación con  $\beta$ -ciclodextrina, la disgregación de los comprimidos es instantánea, en pocos segundos.

#### **IV4.5.**

#### **FÓRMULAS T-HP $\beta$ CICLODEXTRINA**

**FORMULACIÓN T I (+,+)**• **COMPOSICIÓN.**

-Tetraciclina·HCl-HPβCD*....	27,77/ 36,11 %
- CCL.....	32,11%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

\* 125 mg de Tetrac·HCl equivalen a 287,5 mg de Tetrac·HCl-HPβCD. Peso teórico de un comprimido: 450 mg.

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,527 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,703 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,333
- *Índice de Carr (C)* = 25,035 %
- *Ángulo de reposo* =  $29,280 \pm 0,31^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $10,233 \pm 1,03$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $5,039 \pm 0,52$  %

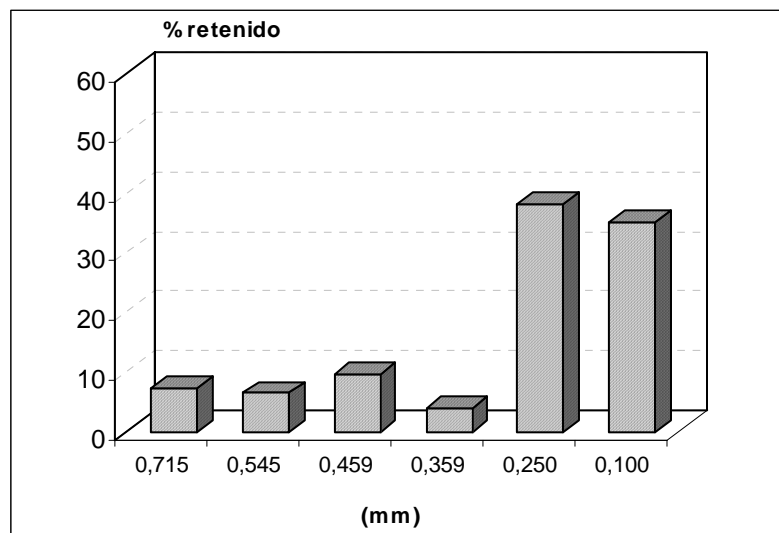
▪ *Distribución granulométrica:*

Fig. 63: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,018$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 474,699$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre uniforme en su superficie.

**Diámetro medio** =  $12,06 \pm 0,12$  mm

**Altura media** =  $3,79 \pm 0,03$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,21 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	453,0	6	458,2	11	444,5	16	443,3
2	453,0	7	455,3	12	442,7	17	459,4
3	450,0	8	437,1	13	458,1	18	443,0
4	456,6	9	443,7	14	443,4	19	442,2
5	454,9	10	441,2	15	452,4	20	450,1
<b>Peso medio:</b> 453,19 mg			<b>Desv. Est.:</b> 14,98		<b>C.V.=</b> 3,30%		

Tabla LXII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $69,03 \pm 5,45$  N (C.V.= 7,90%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $4,71 \pm 0,53$  min. (C.V.= 11,25%)

• **OBSERVACIONES.**

La mezcla pulverulenta presenta una elevada capacidad de compresión y superficie específica, su fluidez y contenido en humedad es adecuado.

Los comprimidos presentan cierta variabilidad en su uniformidad de masa, si bien cumple las especificaciones. Presentan adecuada resistencia a la fractura, aunque su friabilidad es ligeramente superior que en las formulaciones sin HP $\beta$ -CD. También su tiempo de disgregación, es mayor aún bajo la acción del agente superdisgregante, si bien éste no afecta al perfil de disolución de los comprimidos.

**FORMULACIÓN T II (+,-)**• **COMPOSICIÓN.**

-Tetraciclina·HCl-H $\beta$ CD *....	27,77 / 36,11%
- CCL.....	32,11%
- Estearato Magnésico.....	2%

\* 125 mg de Tetrac·HCl equivalen a 287,5 mg de Tetrac·HCl-HP $\beta$ CD. Peso teórico de un comprimido: 450 mg

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.**

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,527 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,656 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,244
- *Índice de Carr (C)* = 19,667 %
- *Ángulo de reposo* =  $27,821 \pm 0,47^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $9,130 \pm 0,94$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $4,243 \pm 0,63$  %

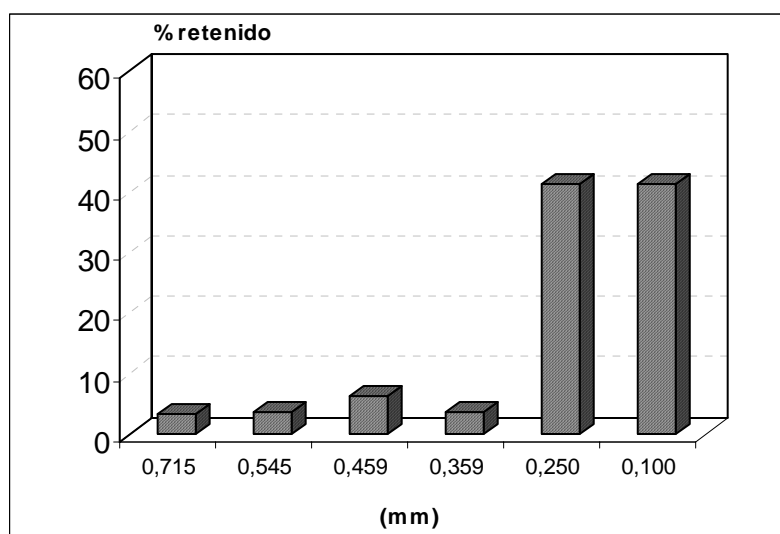
▪ *Distribución granulométrica:*

Fig. 64: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,016$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 561,125$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre uniforme en su superficie.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,21$  mm

**Altura media** =  $4,06 \pm 0,04$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,23 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	447,0	6	455,0	11	450,8	16	445,4
2	462,0	7	445,0	12	448,7	17	455,4
3	454,4	8	462,2	13	444,5	18	442,5
4	453,2	9	455,5	14	448,9	19	459,1
5	464,2	10	459,0	15	459,0	20	452,1
<b>Peso medio:</b> 448,68 mg			<b>Desv. Est.:</b> 5,26		<b>C.V.=</b> 1,17 %		

Tabla LXIII

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $73,23 \pm 18,34$  N (C.V.= 25,12%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $5,34 \pm 1,26$  min. (C.V.= 23,60%)

• **OBSERVACIONES.**

La mezcla pulverulenta presenta buenas características pulverulentas y su superficie específica es elevada.

Se observa una mejoría de la variabilidad en la uniformidad de masa de los comprimidos. La resistencia a la fractura media no se modifica, aunque sí su variabilidad. La friabilidad aunque dentro de los límites de farmacopea es mayor que en las formulaciones sin HP $\beta$ -ciclodextrina. El tiempo de disgregación al igual que en la formulación anterior es significativamente superior a las fórmulas sin HP $\beta$ -ciclodextrina.

## FORMULACIÓN T III (-,+)

### • COMPOSICIÓN.

-Tetraciclina·HCl.....	27,77%
- CCL.....	68,23%
- EXP.....	2%
- Estearato Magnésico.....	2%

### • ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,446 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,510 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,143
- *Índice de Carr (C)* = 12,504 %
- *Ángulo de reposo* =  $30,293 \pm 0,60^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $13,095 \pm 0,45$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,110 \pm 0,68$  %
- *Distribución granulométrica:*

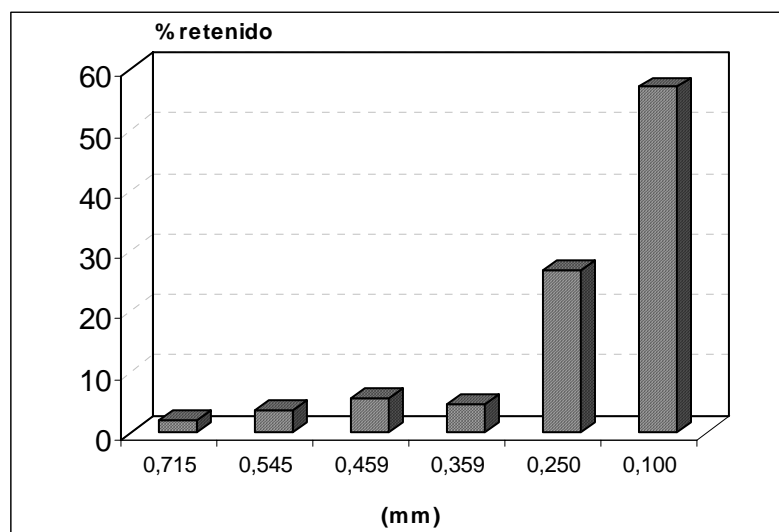


Fig. 65: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,014$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 840,330$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre uniforme en su superficie.

**Diámetro medio** =  $12,05 \pm 0,20$  mm

**Altura media** =  $3,43 \pm 0,21$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,03 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	446,0	6	461,3	11	446,1	16	447,4
2	456,5	7	464,5	12	454,0	17	452,3
3	450,4	8	453,2	13	453,4	18	455,6
4	460,3	9	446,4	14	448,1	19	457,2
5	465,2	10	454,1	15	444,2	20	460,0
<b>Peso medio:</b> 453,81 mg		<b>Desv. Est.:</b> 9,08		<b>C.V.=</b> 2,00%			

Tabla LXIV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $75,97 \pm 14,54$  N (C.V.= 19,14%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,67 \pm 0,54$  min. (C.V.= 80,59%)

• **OBSERVACIONES.**

La compresibilidad de la mezcla pulverulenta es significativamente menor a la que tiene la formulación con HP- $\beta$ CD. Presenta adecuada fluidez y bajo contenido en humedad. Su superficie específica también es inferior.

Los comprimidos tienen adecuados valores en los parámetros de sus características farmacotécnicas: baja friabilidad y una disgregación significativamente menor.



## FORMULACIÓN T IV (-,-)

- COMPOSICIÓN.

-Tetraciclina·HCl.....	27,77%
- CCL.....	70,22%
- Estearato Magnésico.....	2%

- ENSAYOS REALIZADOS SOBRE MATERIAL PULVERULENTO.

- *Densidad aparente (d.a.s.a.)* = 0,432 g/cc
- *Densidad apelmazada (d.a.c.a.)* = 0,487 g/cc
- *Índice de Hausner (H)* = 1,127
- *Índice de Carr (C)* = 11,293 %
- *Ángulo de reposo* =  $28,731 \pm 0,21^\circ$
- *Velocidad de deslizamiento* =  $10,391 \pm 1,05$  g/sg
- *Contenido en humedad* =  $2,332 \pm 0,33$  %

- *Distribución granulométrica:*

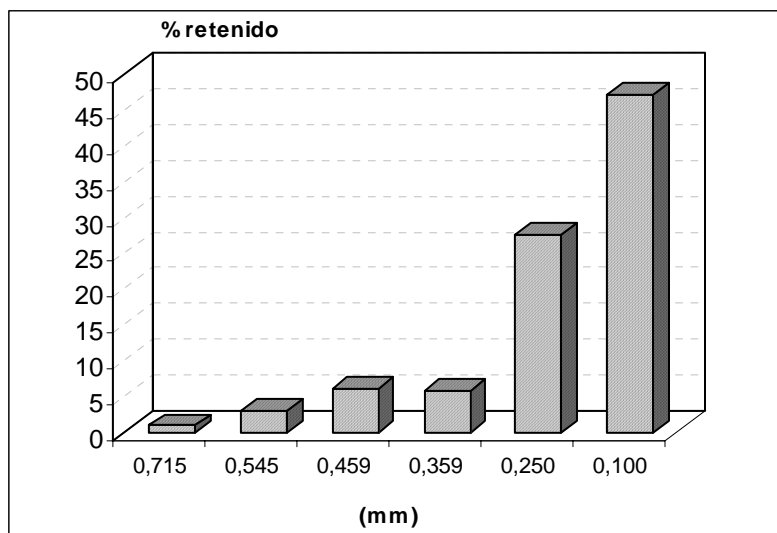


Fig. 66: Distribución granulométrica en porcentaje de la formulación en estudio.

- *Diámetro medio volumen/superficie:*  $Dv/s = 0,014$  cm
- *Superficie específica:*  $Se = 880,23$  cm<sup>2</sup>/g

• **ENSAYOS REALIZADOS SOBRE COMPRIMIDOS.**

▪ **Aspecto y dimensiones:**

**Aspecto:** Comprimidos biselados planos, brillo correcto en los bordes, moteado ocre uniforme en su superficie.

**Diámetro medio** =  $12,04 \pm 0,19$  mm

**Altura media** =  $3,35 \pm 0,15$  mm

▪ **Friabilidad:**

**F** = 0,04 %

*Cumple especificaciones.*

▪ **Uniformidad de peso:**

n°	Peso (mg)	N°	Peso (mg)	n°	Peso(mg)	n°	Peso (mg)
1	455,2	6	457,5	11	458,7	16	460,6
2	436,7	7	470,5	12	453,7	17	451,0
3	443,8	8	448,6	13	452,1	18	465,4
4	453,2	9	460,7	14	456,8	19	457,5
5	456,7	10	465,7	15	462,0	20	459,2
<b>Peso medio:</b> 456,28 mg		<b>Desv. Est.:</b> 23,88		<b>C.V.=</b> 5,23%			

Tabla LXV

*N° de unidades fuera de límites  $\pm 5$  % : Cero*

*Cumple especificaciones.*

▪ **Resistencia a la fractura:**

**R.F.** =  $76,79 \pm 20,43$  N (C.V.= 26,60%)

▪ **Tiempo de disgregación:**

**T.D.** =  $0,75 \pm 0,73$  min. (C.V.= 97,33%)

• **OBSERVACIONES.**

Los valores de los parámetros farmacotécnicos de la mezcla pulverulenta están en consonancia con los obtenidos en la formulación anterior.

Los comprimidos, aunque cumplen con las especificaciones, presentan gran variabilidad en su uniformidad de masa y en su resistencia a la fractura, la friabilidad es mínima y su tiempo de disgregación es adecuado al igual que en la formulación anterior, también sin HP $\beta$ -ciclodextrina estudiada.

#### **IV.4.6.**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS:  
FÓRMULAS I- $\beta$ CD Y FÓRMULAS T-HP $\beta$ CD**

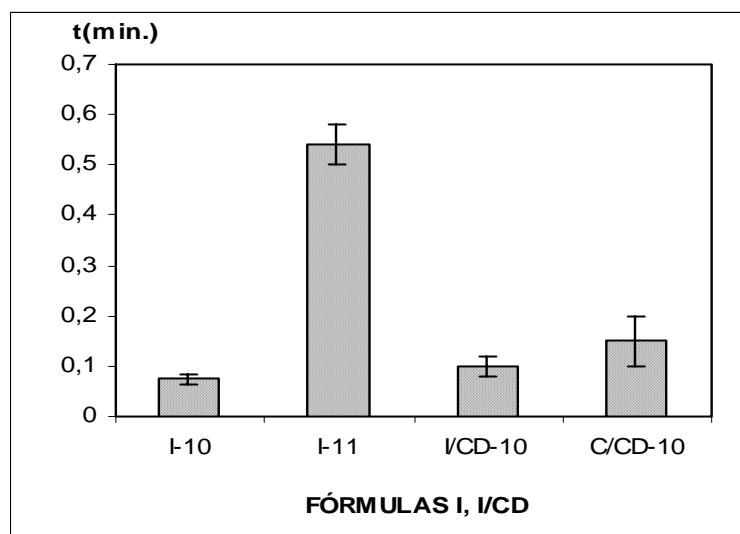
• **OBSEVACIONES PARCIALES FORMULACIONES I/ $\beta$ -CD**

Los resultados obtenidos de los parámetros farmacotécnicos más relevantes para nuestro estudio de las fórmulas de Indometacina con y sin  $\beta$ -CD, se resumen en la siguiente tabla de valores.

Fórmula	PARÁMETROS FARMACOTÉCNICOS					
	MEZCLAS PULVERULENTAS			COMPRIMIDOS		
	C. (%)	A. R. ( $\alpha^\circ$ )	S <sub>e</sub> (cm <sup>2</sup> /g)	F. (%)	R. F. (N)	T. D. (min)
I-10	10,20	34,14	853,62	0,17	64,53	0,08 $\pm$ 0,01
I-11	8,00	31,54	567,07	0,20	58,32	0,54 $\pm$ 0,04
I/CD-10	22,22	38,58	1059,87	0,07	68,05	0,10 $\pm$ 0,52
I/CD-11	15,21	28,13	724,95	0,23	63,50	0,15 $\pm$ 0,05

**Tabla LXVI:** Resumen datos farmacotécnicos de caracterización de Fórmula I (Indometacina) / Fórmulas I- $\beta$ CD (Indometacina- $\beta$ ciclodextrina): **I.C.:** Índice de compresibilidad (%), **A.R.:** Ángulo de reposo (°), **S<sub>e</sub>:** Superficie específica, **F.:** Friabilidad (%), **R.F.:** Resistencia a la fractura (N), y **T.D.:** Tiempo de disgregación medio (min.).

- Las dos formulaciones estudiadas presentan un elevado porcentaje de compresibilidad, siendo mayor el valor de dicho parámetro en la formulación con MCC como diluyente. La fórmula I/CD-11 con CCL presenta una fluidez de mezcla pulverulenta superior a la fórmula I/CD-10 con MCC. Además hay que destacar que las formulaciones con  $\beta$ -CD presentan un mayor contenido en humedad.
- La superficie específica sufre un incremento significativo con la incorporación de  $\beta$ -CD a las formulaciones, debido a las propiedades intrínsecas de la ciclodextrina.



**Fig. 67:** Tiempo de disgregación.  
Fórmulas I, I/CD: I-10, I-11, I/CD-10, I/CD-11.

En cuanto a las propiedades de los comprimidos finales, se observa que en todos los casos se consiguen resistencias a la fractura similares.

- La incorporación de  $\beta$ -CD no modifica significativamente el tiempo de disgregación de la fórmula I-10 con MCC; por el contrario, este parámetro sufre una importante disminución cuando se compara la fórmula I-11 con CCL con su fórmula equivalente con  $\beta$ -CD.

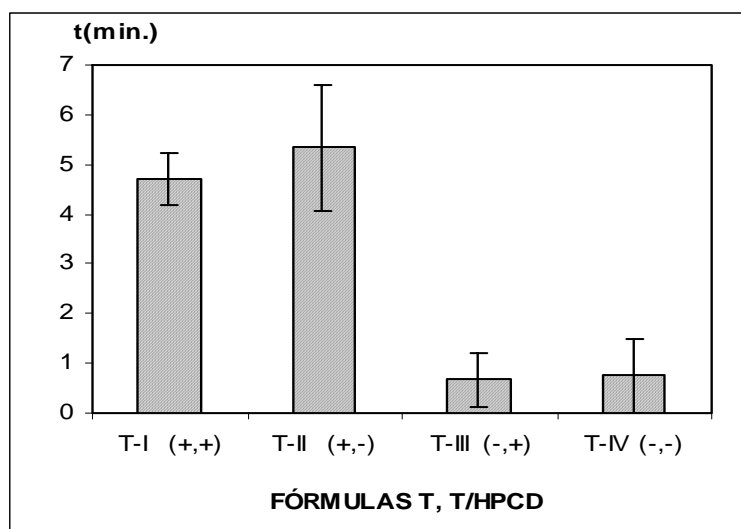
• **OBSEVACIONES PARCIALES FORMULACIONES T/HP- $\beta$ -CD**

Los resultados obtenidos de los parámetros farmacotécnicos más relevantes para nuestro estudio de las fórmulas de Tetraciclina ·HCl con y sin HP- $\beta$ CD, se resumen en la siguiente tabla de valores.

Fórmula	PARÁMETROS FARMACOTÉCNICOS					
	MEZCLAS PULVERULENTAS			COMPRIMIDOS		
	C. (%)	A. R. ( $\alpha^\circ$ )	S <sub>e</sub> (cm <sup>2</sup> /g)	F. (%)	R. F. (N)	T. D. (min)
T(+,+)	25,03	29,28	474,69	0,21	69,03	4,71±0,53
T(+,-)	19,66	27,82	561,12	0,23	73,23	5,34±1,26
T(-,+)	12,50	30,29	840,33	0,03	75,97	0,67±0,54
T(-,-)	11,29	28,73	880,23	0,04	76,79	0,75±0,73

**Tabla :** Resumen datos farmacotécnicos de caracterización de Fórmulas T (Tetraciclina Clorhidrato)/ Fórmulas T-HP $\beta$ CD (Tetraciclina Clorhidrato-HP $\beta$ CD): **I.C.:** Índice de compresibilidad (%), **A.R.:** Ángulo de reposo (°), **S<sub>e</sub>:** Superficie específica, **F.:** Friabilidad (%), **R.F.:** Resistencia a la factura (N), y **T.D.:** Tiempo de disgregación medio (min.).

- Se observa una diferencia significativa en los valores de compresibilidad de la mezcla pulverulenta entre las formulaciones con y sin HP- $\beta$ CD, siendo la formulación (+,+) la que presenta mayor valor de índice de compresibilidad. No se han hallado diferencias en las propiedades de fluidez de las cuatro formulaciones objeto de nuestro estudio. La utilización de la HP- $\beta$ CD se asocia con aumento del contenido en la humedad de las formulaciones, doblándose el contenido en agua de la mezclas pulverulentas .
- Al contrario de lo que se podría esperar debido a las propias características del la HP- $\beta$ CD, la superficie específica de las formulaciones con HP- $\beta$ CD no es mayor que en las formulaciones dicho agente.
- La presencia de HP- $\beta$ CD produce un incremento en la friabilidad de los comprimidos. No obstante todas las formulaciones ensayadas cumplen con las especificaciones, no observándose diferencias en los valores de resistencia a la fractura.
- La disgregación se produce de forma casi instantánea en las formulaciones sin HP- $\beta$ CD, siendo innecesaria la incorporación del agente superdisgregante. Las formulaciones que contienen HP- $\beta$ CD presentan un tiempo de disgregación significativamente mayor, cercano a los cinco minutos.



**Fig. 68:** Tiempo de disgregación.  
Fórmulas T, T/HPβ-CD: T-I (+,+), T-II (+,-), T-III (-,+) T-IV (-,-).

#### **IV.5.**

### **ESTUDIO DE DISPONIBILIDAD DE FORMULACIONES**

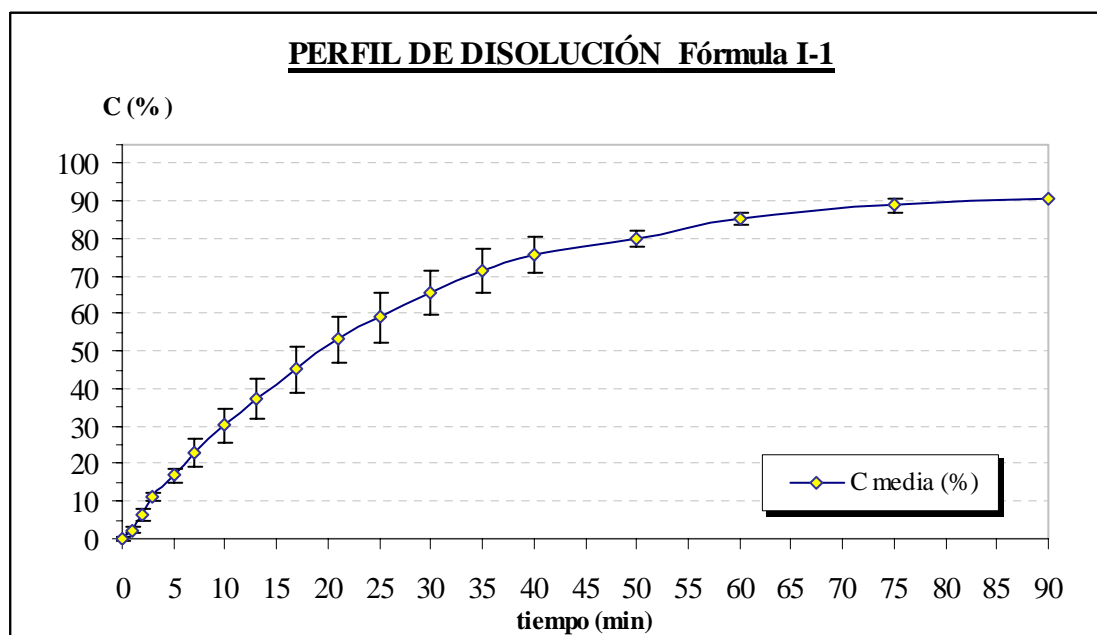


#### **IV.5.1.**

#### **FÓRMULAS I (Indometacina)**

**FÓRMULA I-1**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 69:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,56740	-1,34902
Error estándar de a	0,04824	0,02765
Pendiente (b)	-0,03262	0,91414
Error estándar de b	0,00699	0,01684
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99702	0,99780
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99405	0,99560

Tabla LXVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
<b>T<sub>40</sub> (min)</b>	14,500	14,341	<b>ED<sub>30</sub> (%)</b>	38,666
<b>T<sub>80</sub> (min)</b>	48,174	50,328	<b>ED<sub>60</sub> (%)</b>	57,880
<b>T<sub>d</sub> o t<sub>63,2</sub> (min)</b>	-	29,903	<b>TMD (min)</b>	31,972

Tabla LXIX

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

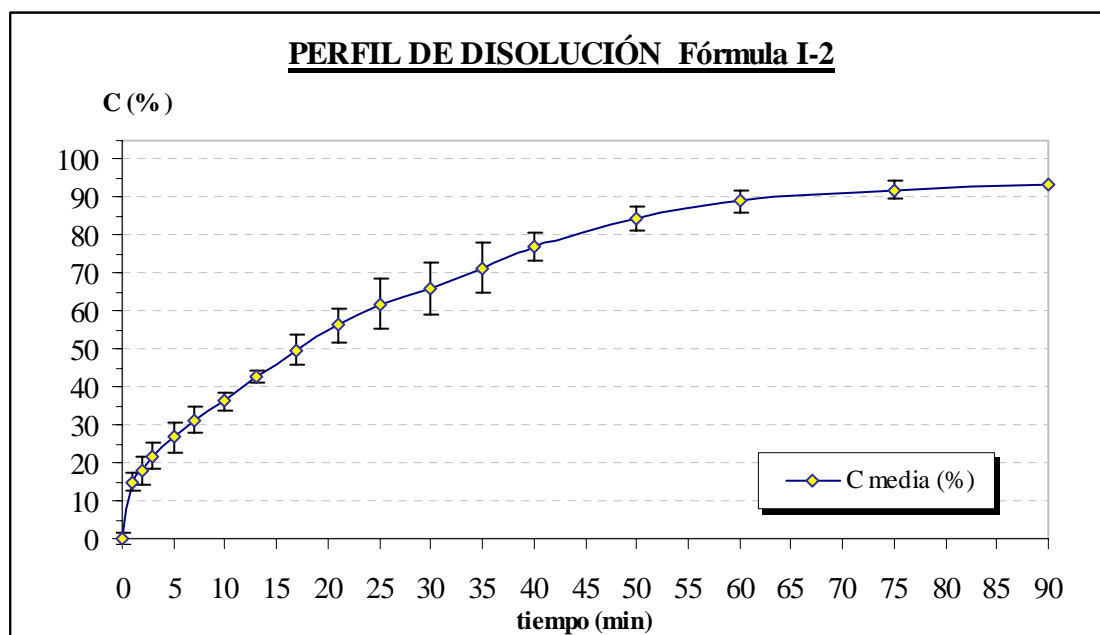
La fórmula inicial de la serie con LDP como excipiente de compresión directa nos permite obtener una concentración máxima disuelta al final del ensayo del 90 %.

De las distintas cinéticas utilizadas para el estudio del proceso de disolución de la fórmula I-1, los mejores ajustes se obtienen con el modelo cinético de orden uno y con el modelo de Weibull. Estas cinéticas se utilizarán por tanto para el análisis comparativo del resto de formulaciones I.

Los valores de los parámetros obtenidos en la fórmula I-1, nos servirán de referencia para evaluar el resto de la serie (I-1 a I-5).

## FÓRMULA I-2

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 70:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,48632	-1,05857
Error estándar de a	0,03145	0,04095
Pendiente (b)	-0,03402	0,76079
Error estándar de b	0,00456	0,02494
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99883	0,99308
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99766	0,98621

Tabla LXX

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

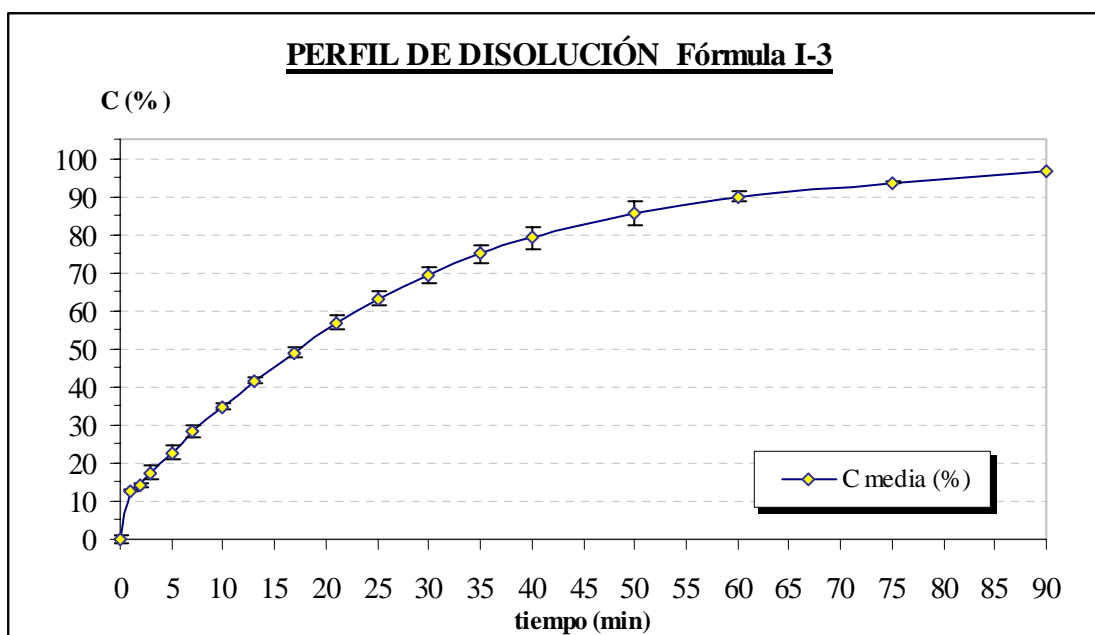
En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
<b>T<sub>40</sub> (min)</b>	11,521	10,184	<b>ED<sub>30</sub> (%)</b>	44,001
<b>T<sub>80</sub> (min)</b>	43,811	46,031	<b>ED<sub>60</sub> (%)</b>	61,834
<b>T<sub>d</sub> o t<sub>63,2</sub> (min)</b>	-	24,626	<b>TMD (min)</b>	28,218

Tabla LXXI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Se observa un aumento en la velocidad de disolución con respecto a la fórmula I-1, sobre todo en las cantidades cedidas en los primeros 15 minutos de ensayo.

**FÓRMULA I-3**• **VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**

**Fig. 71:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

• **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,51207	-1,14192
Error estándar de a	0,02851	0,02438
Pendiente (b)	-0,03468	0,81389
Error estándar de b	0,00041	0,01485
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99907	0,99784
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99815	0,99568

Tabla LXXII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	12,042	45,390	ED <sub>30</sub> (%)	43,431
$t_{80}$ (min)	43,713	11,081	ED <sub>60</sub> (%)	61,495
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	25,294	TMD (min)	28,441

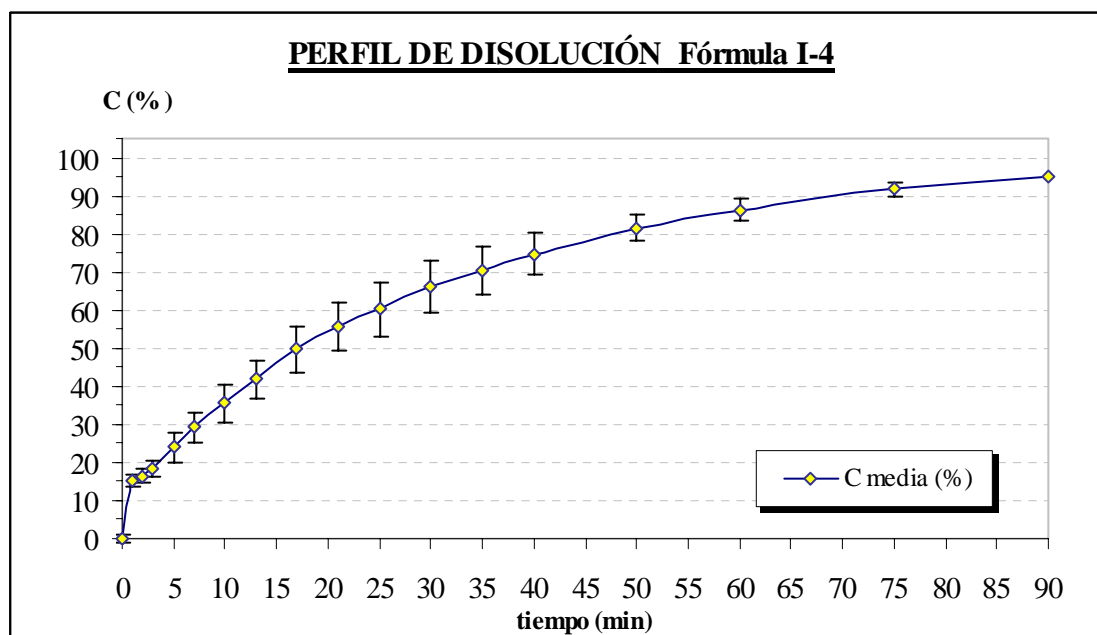
Tabla LXXIII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que la formulación anterior, la incorporación del agente hidrotrópico, que en esta fórmula es Cafeína, produce cierta mejora en el proceso de disolución; los valores obtenidos son casi idénticos en los comprimidos con Cafeína y en los que incorporan Teofilina.

**FÓRMULA I-4**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 72:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,47504	-1,13241
Error estándar de a	0,15184	0,025639
Pendiente (b)	-0,03126	0,79994
Error estándar de b	0,00022	0,01561
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99967	0,99753
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99935	0,99507

Tabla LXXIV



• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y tiempo **medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	12,176	11,244	ED <sub>30</sub> (%)	43,082
$t_{80}$ (min)	47,316	47,203	ED <sub>60</sub> (%)	60,267
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	26,038	TMD (min)	29,435

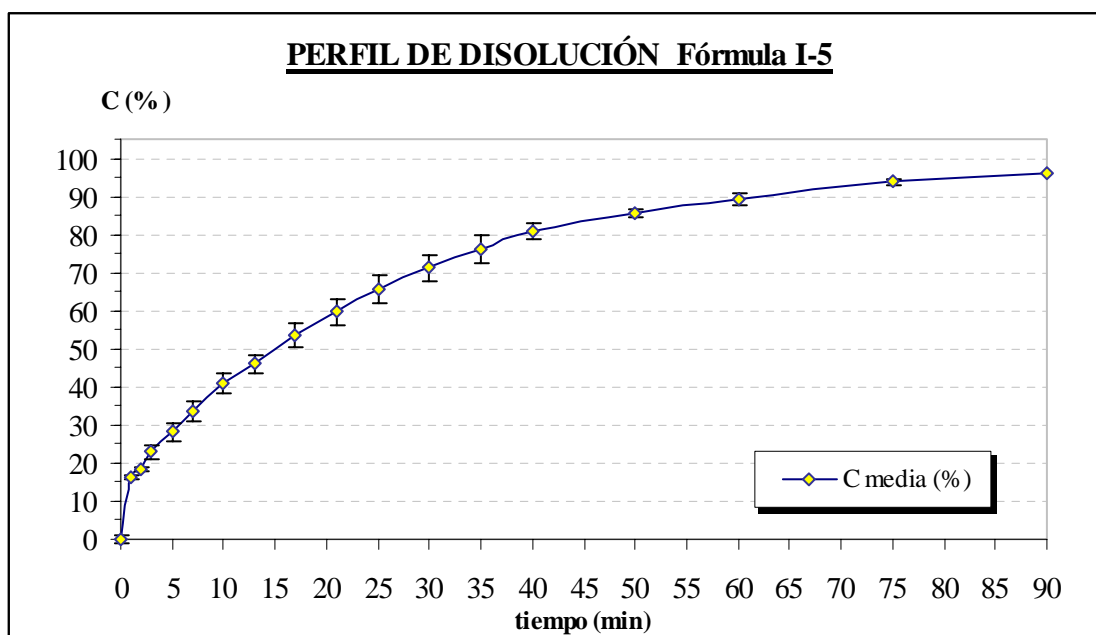
Tabla LXXV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

No se observa que la incorporación del agente superdisgregante modifique el proceso de disolución del principio activo, obteniendo un resultado semejante a la formulación sin el almidón glicolato sódico. No obstante sí se aprecia una cesión más rápida de principio activo en los primeros puntos del perfil de disolución.

**FÓRMULA I-5**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 73:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,44832	-1,02663
Error estándar de a	0,02591	0,03148
Pendiente (b)	-0,03579	0,76859
Error estándar de b	0,00037	0,01917
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99928	0,99597
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99856	0,99197

Tabla LXXVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	9,888	9,039	ED <sub>30</sub> (%)	47,296
$t_{80}$ (min)	40,579	40,236	ED <sub>60</sub> (%)	64,768
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	21,663	TMD (min)	25,737

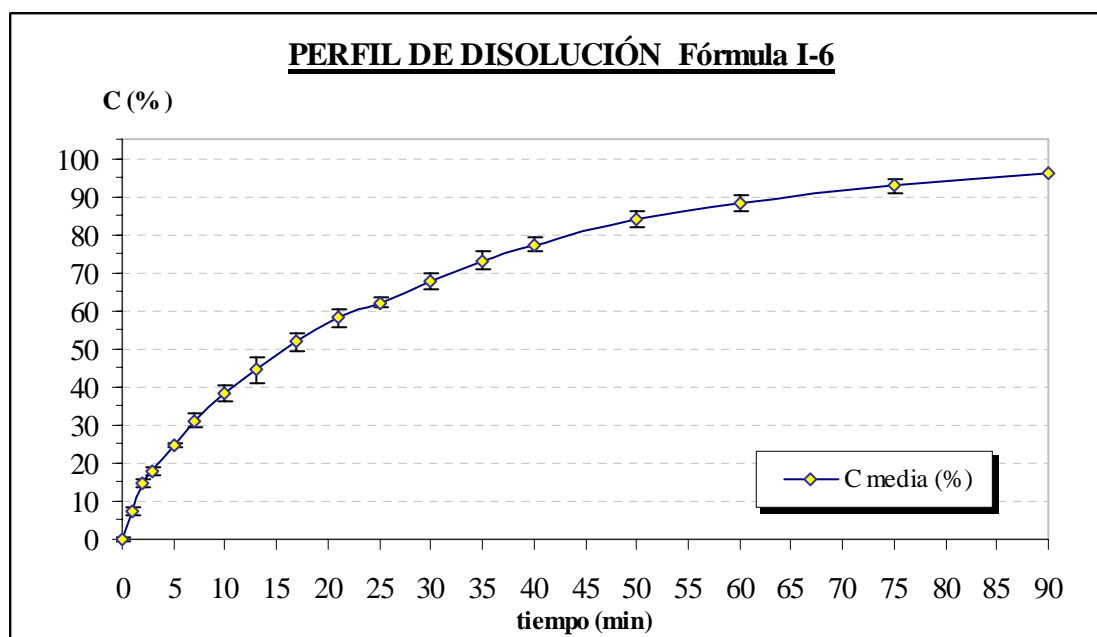
Tabla LXXVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

En la formulación I-5, con Cafeína y almidón glicolato sódico, se obtiene el mejor resultado de la serie en cuanto al proceso de disolución, con incrementos del orden del 20% en los valores de eficacia de disolución y reducción en los tiempos de disolución, con respecto a la fórmula inicial de la serie (I-1). La cantidad de principio activo disuelto al final del ensayo es superior al 95 % de la dosis, como en los parámetros obtenidos a partir del perfil de disolución.

**FÓRMULA I-6**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 74:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,49275	-1,12329
Error estándar de a	0,02944	0,01939
Pendiente (b)	-0,03431	0,81290
Error estándar de b	0,00042	0,01181
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99899	0,99863
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99799	0,99726

Tabla LXXVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	11,609	10,542	ED <sub>30</sub> (%)	44,512
$t_{80}$ (min)	43,624	43,258	ED <sub>60</sub> (%)	62,182
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	24,084	TMD (min)	27,744

Tabla LXXIX

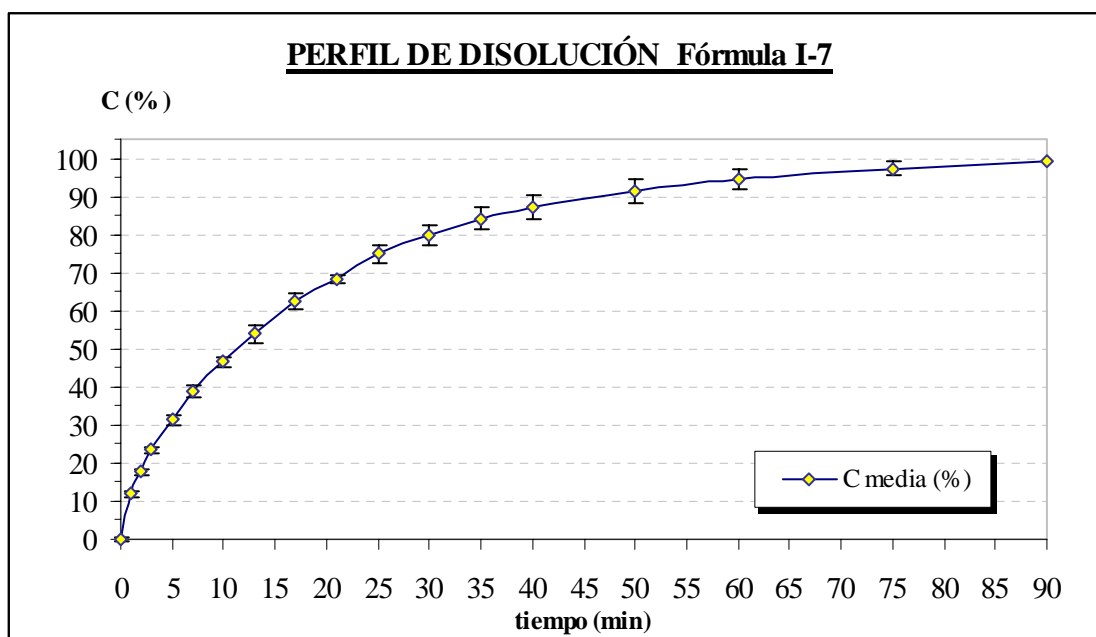
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que en la serie anterior, los ajustes cinéticos seleccionados para nuestro estudio son la cinética de orden uno y la cinética de Weibull.

La utilización de MCC como excipiente de compresión directa nos permite obtener óptimos resultados en el proceso de disolución de las formulaciones de esta serie. Se observa diferencia significativa respecto a las otras dos series de formulaciones estudiadas, con LDP y CCL como diluyentes, diferencias en cuanto a su perfil de disolución, como en los valores obtenidos de los distintos parámetros y en la cantidad máxima de principio activo disuelta, que superan el 95 % al final del ensayo.

**FÓRMULA I-7**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 75:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,48571	-1,10334
Error estándar de a	0,02813	0,03005
Pendiente (b)	-0,04055	0,84968
Error estándar de b	0,00040	0,01830
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99934	0,99699
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99868	0,99400

Tabla LXXX

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	9,649	9,019	ED <sub>30</sub> (%)	66,669
$t_{80}$ (min)	36,737	34,814	ED <sub>60</sub> (%)	48,707
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	19,885	TMD (min)	23,533

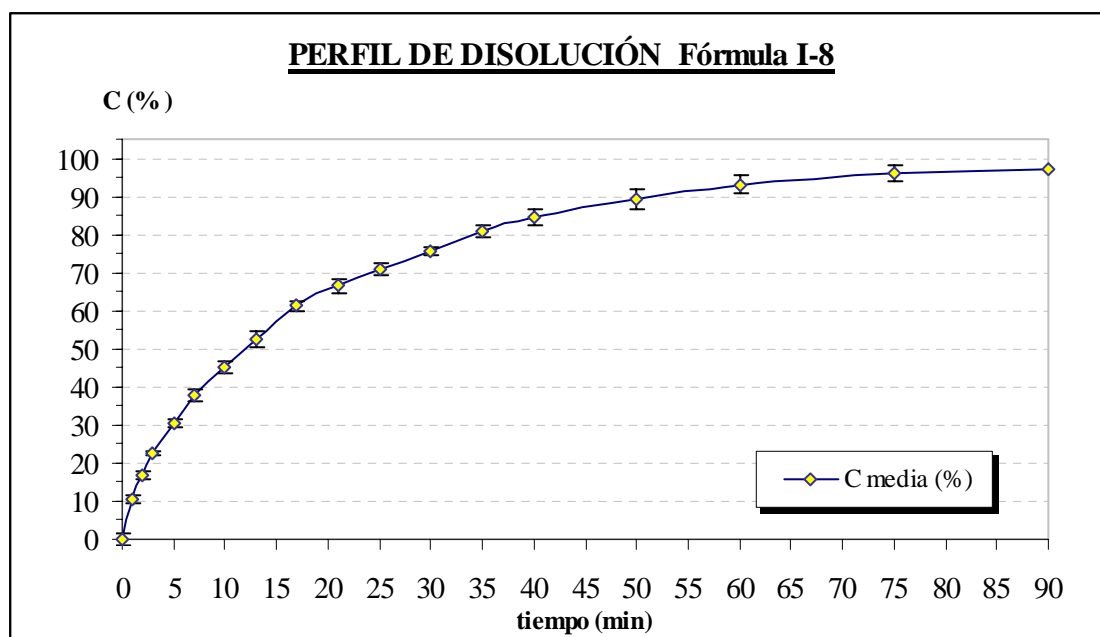
Tabla LXXXI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación de la Teofilina a la formulación produce una mejora generalizada en la disolución del principio activo, mejora que queda reflejada en los valores resultantes de los diferentes parámetros.

**FÓRMULA I-8**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 76:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,45363	-0,99575
Error estándar de a	0,04209	0,01608
Pendiente (b)	-0,04250	0,78994
Error estándar de b	0,00061	0,00970
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99866	0,99900
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99732	0,99800

Tabla LXXXII



• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	8,453	7,784	ED <sub>30</sub> (%)	51,770
$t_{80}$ (min)	34,303	33,279	ED <sub>60</sub> (%)	68,950
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	18,219	TMD (min)	22,166

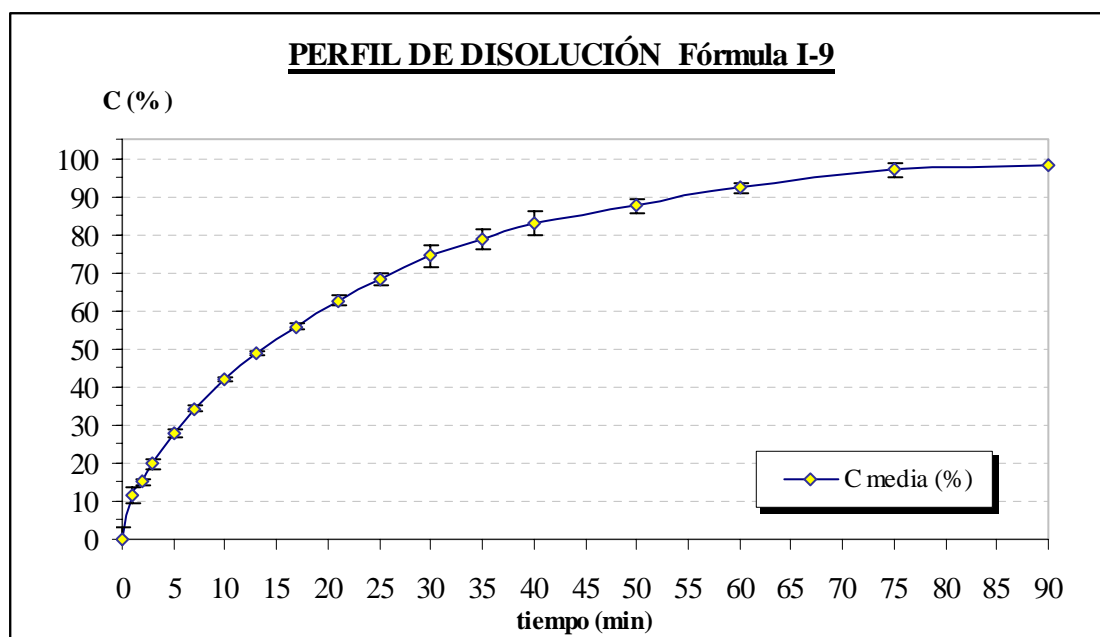
Tabla LXXIII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como sucedía con la primera serie de fórmulas, la utilización de Cafeína, proporciona una mejora en los perfiles de disolución en la misma medida que al utilizar Teofilina, no modificándose el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  pero sí la eficacia de disolución y los tiempos extrapolados.

**FÓRMULA I-9**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 77:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,46160	-1,02572
Error estándar de a	0,03859	0,03233
Pendiente (b)	-0,04733	0,84233
Error estándar de b	0,00055	0,01969
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99909	0,99646
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99818	0,99294

Tabla LXXXIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	7,758	7,436	ED <sub>30</sub> (%)	53,720
$t_{80}$ (min)	30,965	29,045	ED <sub>60</sub> (%)	72,130
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	16,508	TMD (min)	20,132

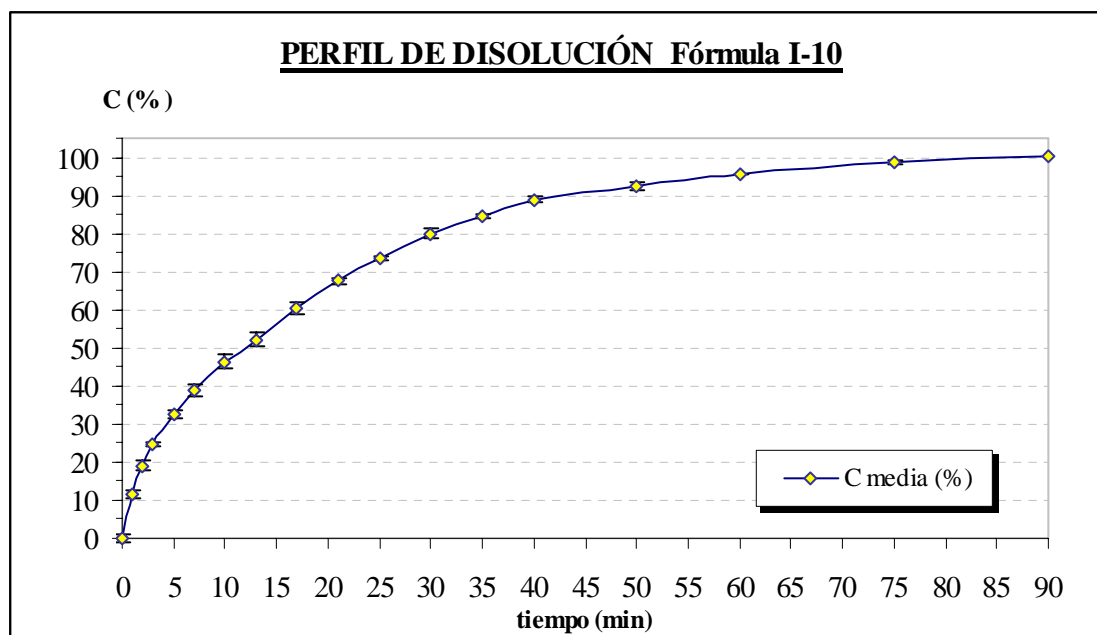
Tabla LXXXV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

El proceso de disolución del principio activo en los comprimidos formulados con almidón glicolato sódico no presenta una mayor mejora en el perfil de disolución, ni en los parámetros farmacocinéticos, como por acción del agente hidrotrópico Teofilina. Sin embargo, se obtiene una cesión del 100% a los 90 minutos.

**FÓRMULA I-10**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 78:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,49703	-0,97953
Error estándar de a	0,03431	0,04630
Pendiente (b)	-0,05017	0,81320
Error estándar de b	0,00049	0,02589
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99936	0,99347
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99872	0,98698

Tabla LXXXVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	8,025	7,011	ED <sub>30</sub> (%)	53,141
$t_{80}$ (min)	29,920	28,753	ED <sub>60</sub> (%)	71,430
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	16,015	TMD (min)	19,577

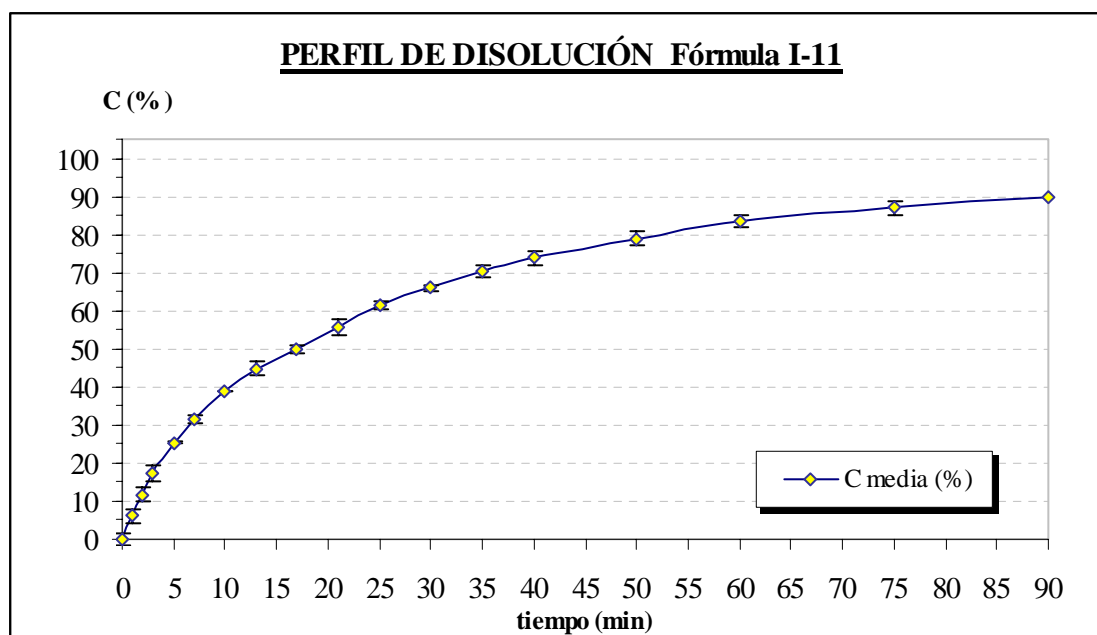
Tabla LXXXVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como ocurre con la fórmula I-9, la utilización del agente superdisgregante nos permite obtener un óptimo proceso de disolución y la disolución del total de la dosis de principio activo. Los perfiles obtenidos y los parámetros farmacocinéticos resultantes no presentan diferencias significativas entre ambas fórmulas I-9 e I-10.

**FÓRMULA I-11**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 79:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,45267	-1,04638
Error estándar de a	0,06522	0,01044
Pendiente (b)	-0,02916	0,72832
Error estándar de b	0,00094	0,00635
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99322	0,99950
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,98649	0,99900

Tabla LXXXVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	12,288	10,868	ED <sub>30</sub> (%)	43,680
$t_{80}$ (min)	49,963	52,538	ED <sub>60</sub> (%)	59,790
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	27,334	TMD (min)	31,186

Tabla LXXXIX

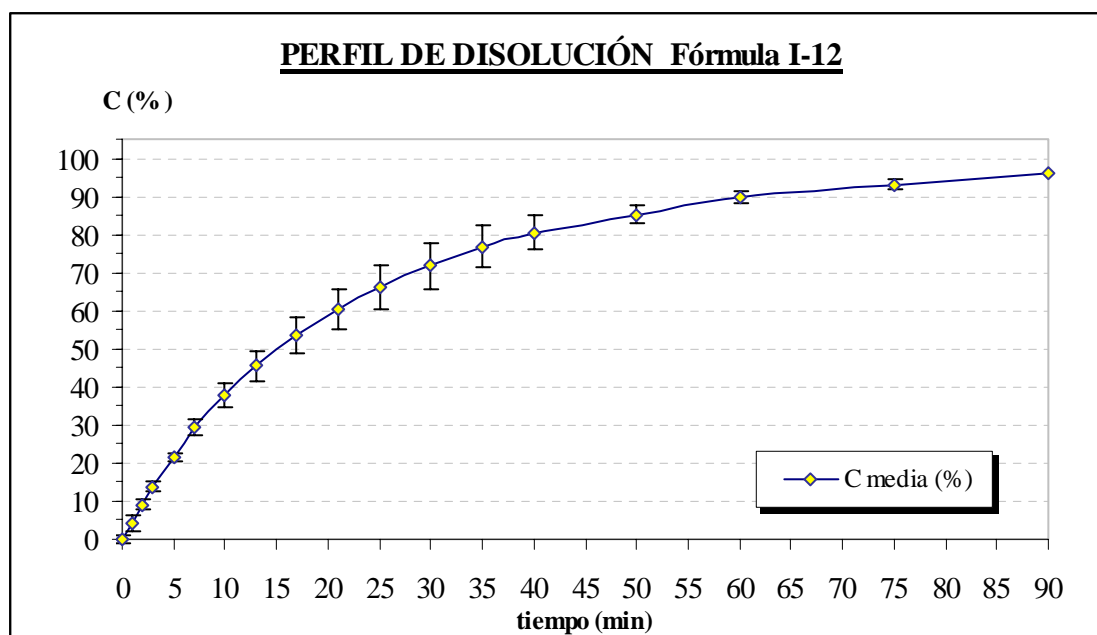
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como en las dos series anteriores, utilizamos la cinética de orden uno y la cinética de Weibull en el estudio del proceso de disolución de las formulaciones con CCL como excipiente de compresión directa.

Los resultados obtenidos del perfil de disolución, parámetros farmacocinéticos y  $C_{máx}$ , indican que el proceso es adecuado y se asemeja a la formulación con LPD ( Fórmula I-1), si bien existe cierta mejora en los primeros tiempos del proceso en el caso de la formulación I-11.

**FÓRMULA I-12**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 80:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,52709	-1,22384
Error estándar de a	0,05491	0,01542
Pendiente (b)	-0,03792	0,89165
Error estándar de b	0,00079	0,00939
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99714	0,99927
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99429	0,99855

Tabla XC



• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	11,409	11,100	ED <sub>30</sub> (%)	45,180
$t_{80}$ (min)	40,375	40,210	ED <sub>60</sub> (%)	63,710
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	23,580	TMD (min)	26,558

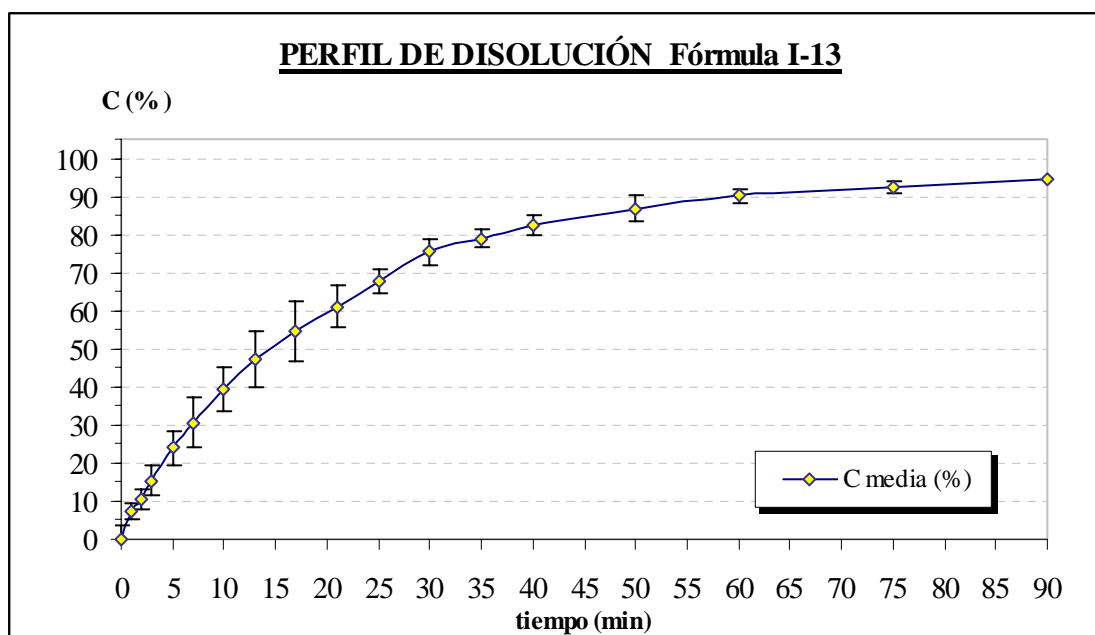
Tabla XCI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación del agente hidrotrópico Teofilina se traduce, al igual que en la formulación con MCC, en una mejora significativa del proceso de disolución, mejora que queda reflejada tanto en el perfil de disolución como en los valores de los parámetros farmacocinéticos y en la concentración máxima de principio activo disuelta al final del ensayo.

**FÓRMULA I-13**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 81:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,50805	-1,15399
Error estándar de a	0,06798	0,02402
Pendiente (b)	-0,03948	0,85458
Error estándar de b	0,00098	0,01463
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99597	0,99809
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99195	0,99620

Tabla XCII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	10,477	10,200	ED <sub>30</sub> (%)	46,871
$t_{80}$ (min)	38,301	39,100	ED <sub>60</sub> (%)	65,441
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	22,40	TMD (min)	25,557

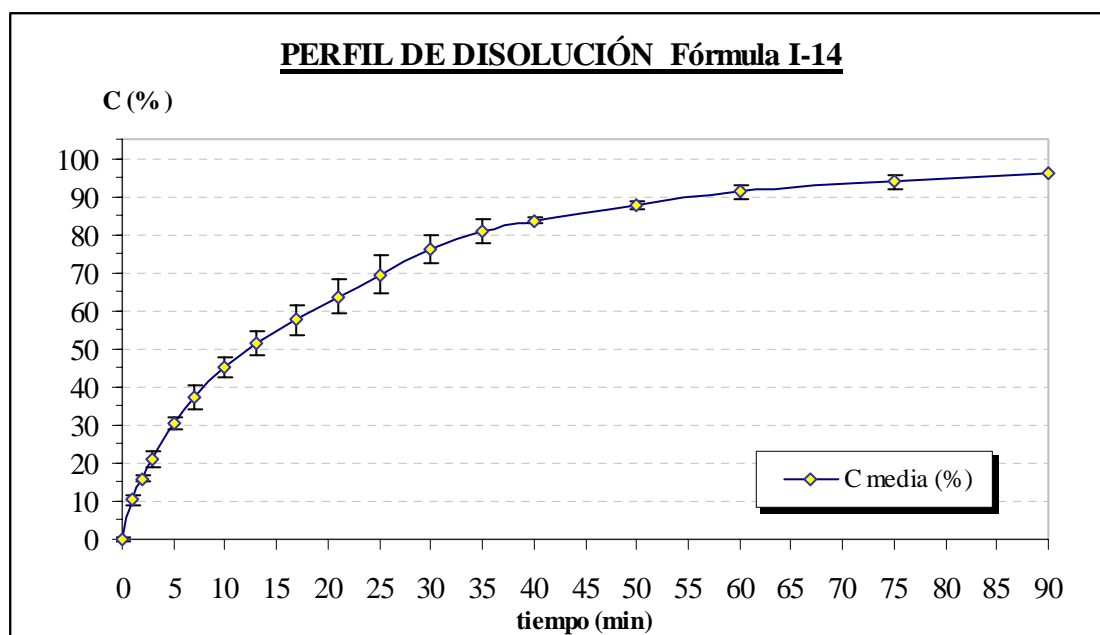
Tabla XCIII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que en la formulación anterior, la incorporación del agente hidrotrópico, en este caso Cafeína, produce una mejora significativa en el proceso de disolución del principio activo, en la misma proporción que la obtenida con Teofilina (Fórmula I-12).

**FÓRMULA I-14**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 82:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,44047	-0,99328
Error estándar de a	0,06657	0,01330
Pendiente (b)	-0,03975	0,77151
Error estándar de b	0,00096	0,00810
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99618	0,99928
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99238	0,99856

Tabla XCIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	8,707	8,111	ED <sub>30</sub> (%)	50,499
$t_{80}$ (min)	36,344	35,910	ED <sub>60</sub> (%)	67,840
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	19,380	TMD (min)	23,536

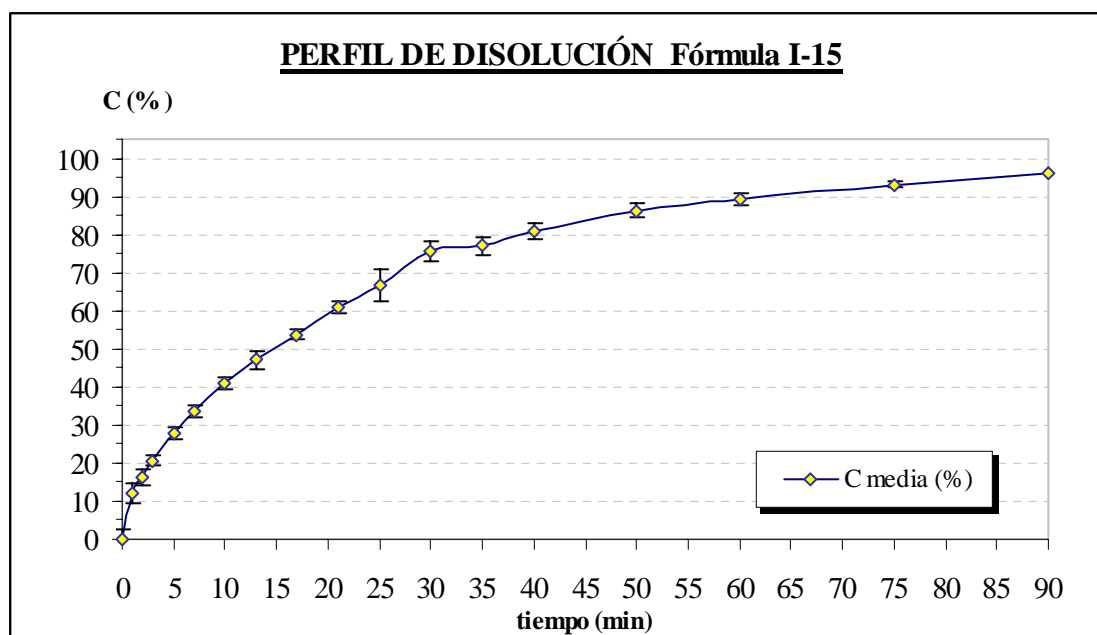
Tabla XCV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Si bien son mejores los valores de los parámetros farmacocinéticos y del  $C_{m\acute{a}x}$ , no se observa una mejora significativa en el proceso de disolución por acción del agente superdisgregante.

**FÓRMULA I-15**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2**



**Fig. 83:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,45651	-1,04450
Error estándar de a	0,05871	0,02121
Pendiente (b)	-0,03692	0,78446
Error estándar de b	0,00085	0,01292
Número de puntos	15	15
Coef. Correlación (r)	0,99655	0,99824
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99313	0,99648

Tabla XCVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	9,799	9,109	ED <sub>30</sub> (%)	47,790
$t_{80}$ (min)	39,561	39,350	ED <sub>60</sub> (%)	65,391
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	21,454	TMD (min)	25,431

Tabla XCVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como se puede observar a partir del perfil de disolución no podemos concluir que se produzca una mejora en el proceso de disolución del principio activo debido a la incorporación del almidón glicolato sódico, ni en su utilización conjunta con Cafeína ni con Teofilina.

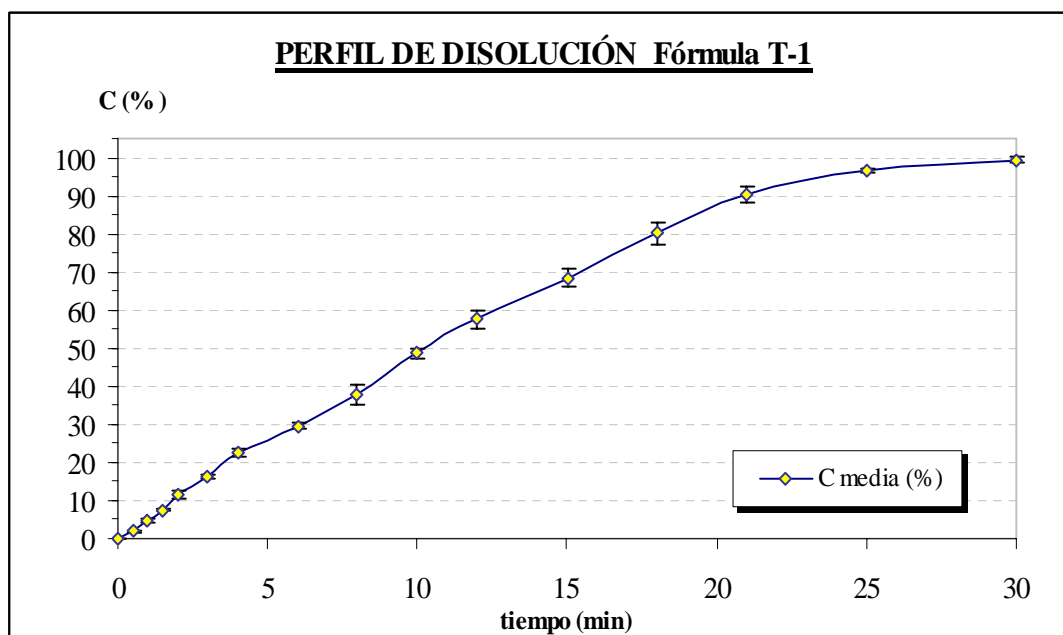
#### **IV.5.2.**

#### **FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)**



## FÓRMULA T-1

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**



**Fig. 84:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
<b>Ordenada en origen (a)</b>	4,68837	-1,35379
<b>Error estándar de a</b>	0,02436	0,08882
<b>Pendiente (b)</b>	-0,10301	1,27037
<b>Error estándar de b</b>	0,04338	0,04338
<b>Número de puntos</b>	13	15
<b>Coef. Correlación (r)</b>	0,99570	0,99250
<b>Coef. Determinación (r<sup>2</sup>)</b>	0,98143	0,98506

Tabla XCVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	7,508	6,855	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	36,282
$t_{80}$ (min)	19,161	16,917	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	62,894
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	11,632	<b>TMD</b> (min)	11,632

Tabla XCIX

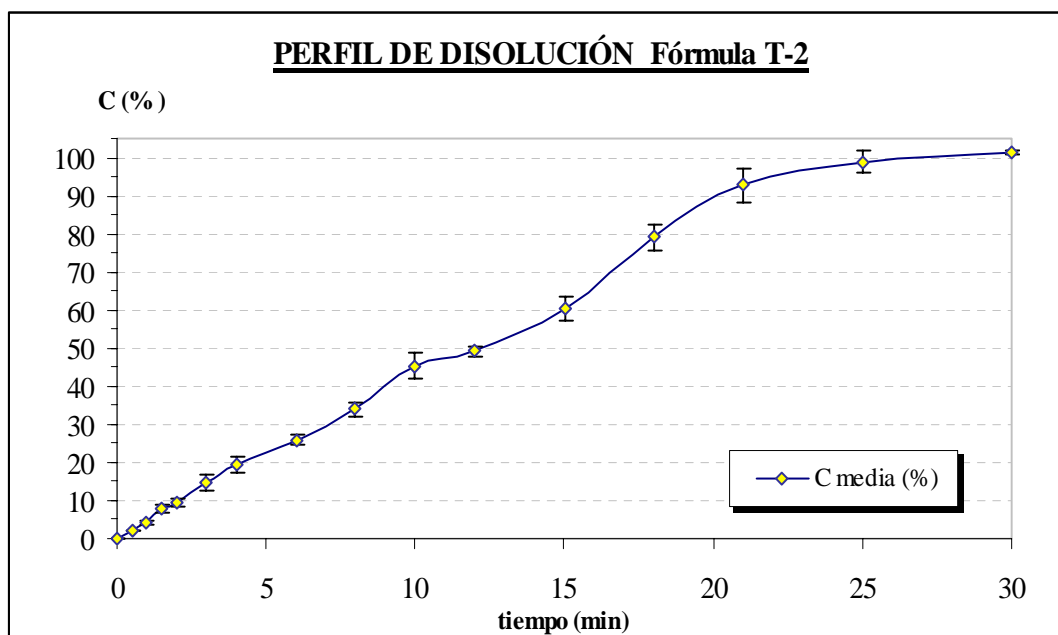
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Tras realizar el estudio cinético de las formulaciones de Tetraciclina Clorhidrato, se han seleccionado para las tres series, la cinética de la raíz cúbica y la cinética de Weibull en el estudio del proceso de disolución de las formulaciones. Siendo los perfiles de la serie de formulaciones que ahora nos ocupa (T-1 a T-5) con LPD como excipiente de compresión directa los que presentan los ajustes más adecuados.

El análisis del perfil de disolución obtenido muestra cómo se produce la total disolución del principio activo en 30 minutos, llegándose a una disolución del 80% de la dosis en 20 minutos.

## FÓRMULA T-2

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**



**Fig. 85:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,76519	-1,35474
Error estándar de a	0,01130	0,05423
Pendiente (b)	-0,08129	1,14559
Error estándar de b	0,00159	0,03285
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,99808	0,99591
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99616	0,99184

Tabla C

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	9,067	8,470	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	32,330
$t_{80}$ (min)	23,834	23,066	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	61,447
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	15,225	<b>TMD</b> (min)	11,566

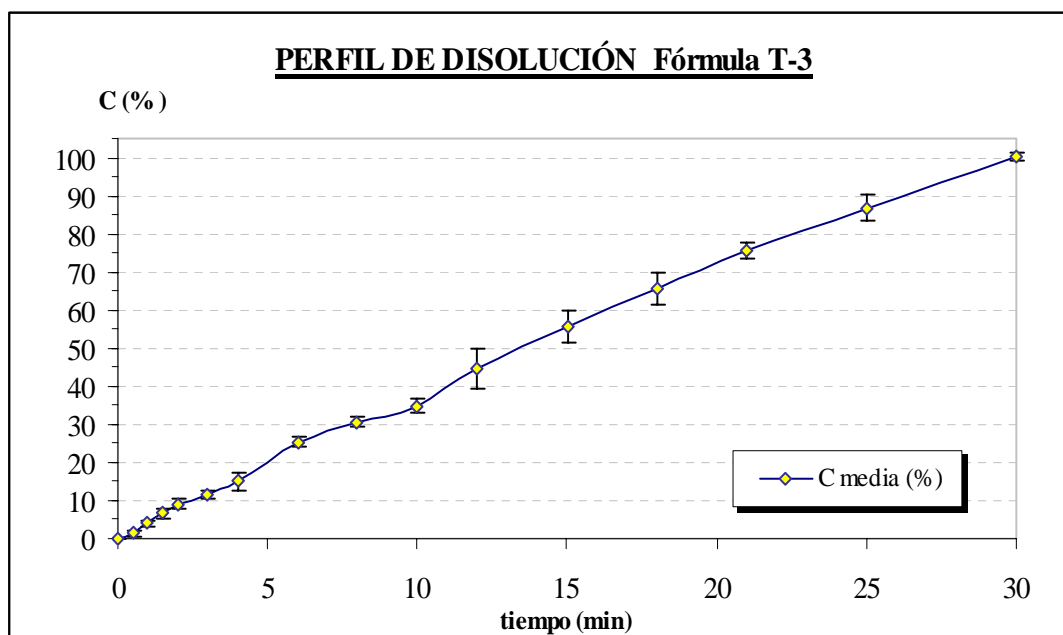
Tabla CI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación del agente hidrotópico Teofilina ralentiza el proceso de disolución principalmente en sus primeros estadios. Esto puede ser debido al incremento del tiempo de disgregación de los comprimidos. La cantidad de principio activo disuelta al final del ensayo es del 100% de la dosis en 30 minutos.

## FÓRMULA T-3

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 86:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1 N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,66900	-1,43342
Error estándar de a	0,01850	0,05555
Pendiente (b)	-0,07445	1,13675
Error estándar de b	0,00022	0,03365
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,99526	0,99564
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99055	0,99131

Tabla CII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	10,128	10,100	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	28,410
$t_{80}$ (min)	26,251	27,719	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	53,995
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	18,238	<b>TMD</b> (min)	13,801

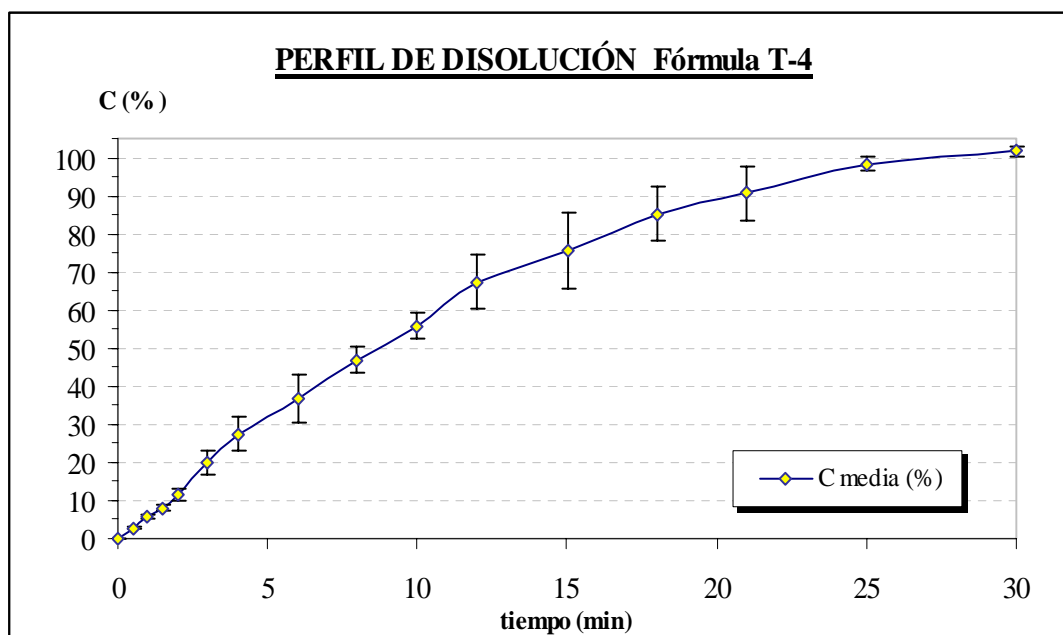
Tabla CIII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como se observa en la formulación anterior, la inclusión del otro agente hidrotrópico, también influye negativamente en la velocidad de disolución del principio activo, lo que se relaciona con un aumento significativo del tiempo de disgregación.

## FÓRMULA T-4

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN CIH 0,1 N



**Fig. 87:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz Cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,67939	-1,23384
Error estándar de a	0,01599	0,03211
Pendiente (b)	-0,12050	1,17985
Error estándar de b	0,00189	0,01945
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,99864	0,99864
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,99729	0,99728

Tabla CIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y tiempo **medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	6,345	6,287	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	42,807
$t_{80}$ (min)	16,307	16,631	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	67,774
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	11,111	<b>TMD (min)</b>	9,668

Tabla CV

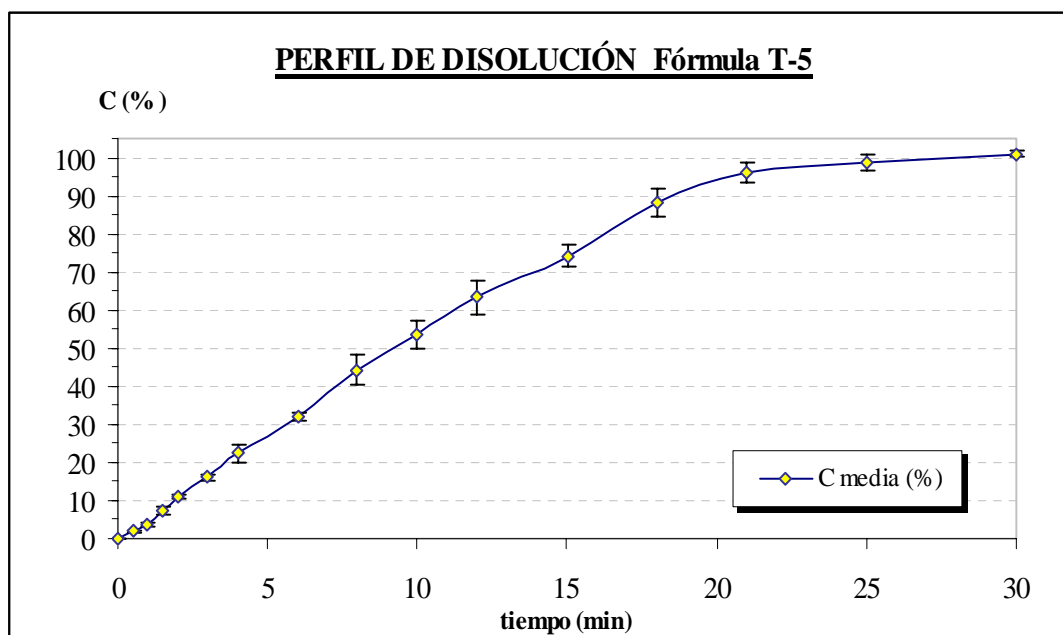
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La presencia de almidón glicolato sódico se traduce en un aumento de la velocidad de disolución de la Tetraciclina Clorhidrato. Dicha mejora se refleja principalmente en los valores de los parámetros amodelísticos, los valores obtenidos son mejores que los valores de la fórmula inicial de la serie (T-1).



## FÓRMULA T-5

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**



**Fig. 88:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,69595	-1,35893
Error estándar de a	0,01512	0,04207
Pendiente (b)	-0,11294	1,27967
Error estándar de b	0,00523	0,02548
Número de puntos	12	12
Coef. Correlación (r)	0,99822	0,99802
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99644	0,99604

Tabla CVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	6,916	6,822	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	39,843
$t_{80}$ (min)	17,916	16,727	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	67,265
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	11,532	<b>TMD</b> (min)	9,820

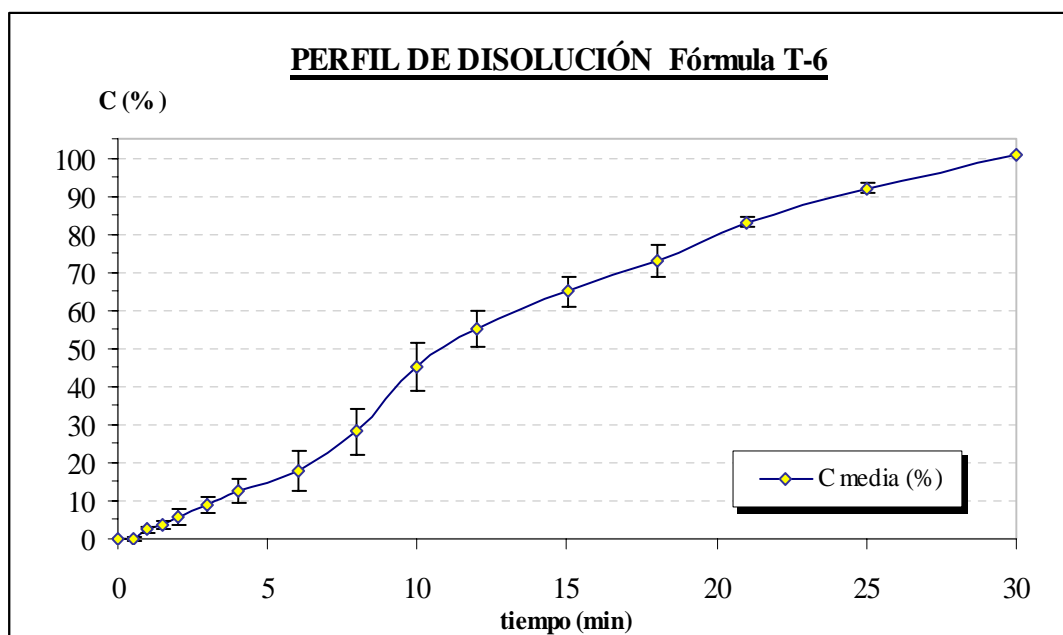
Tabla CVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación del agente superdisgregante mejora considerablemente el proceso de disolución del principio activo como nos ocurría en la formulación anterior, obteniéndose valores de eficacia de disolución similares.

## FÓRMULA T-6

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 89:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,74803	-1,69258
Error estándar de a	0,03708	0,06319
Pendiente (b)	-0,09438	1,44542
Error estándar de b	0,00439	0,03300
Número de puntos	13	14
Coef. Correlación (r)	0,98829	0,99689
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,97671	0,99378

Tabla CVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	2,547	9,314	ED <sub>15</sub> (%)	30,201
$t_{80}$ (min)	8,828	20,605,	ED <sub>30</sub> (%)	57,348
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	14,824,	TMD (min)	12,795

Tabla CIX

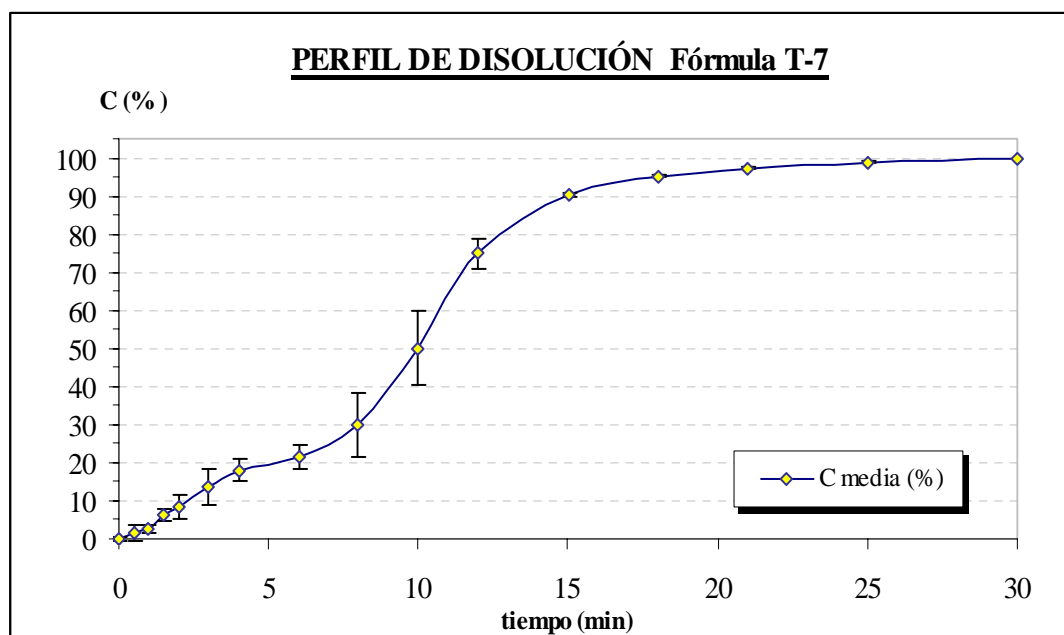
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que en la serie anterior, los ajustes cinéticos seleccionados para nuestro estudio son la cinética de la raíz cúbica y la cinética de Weibull.

Con la utilización de MMC como excipiente de compresión directa, se observan perfiles que demuestran una velocidad de cesión inferior en los primeros minutos que con LDP (fórmula T-1), lo que se relaciona con el elevado tiempo de disgregación de los comprimidos.

## FÓRMULA T-7

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 90:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,85056	-1,54480
Error estándar de a	0,11965	0,13865
Pendiente (b)	-0,14885	1,51800
Error estándar de b	0,01690	0,067719
Número de puntos	12	14
Coef. Correlación (r)	0,94117	0,98731
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,88580	0,97478

Tabla CX

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	6,286	6,690	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	38,491
$t_{80}$ (min)	14,351	14,249	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	67,758
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	10,414	<b>TMD (min)</b>	9,672

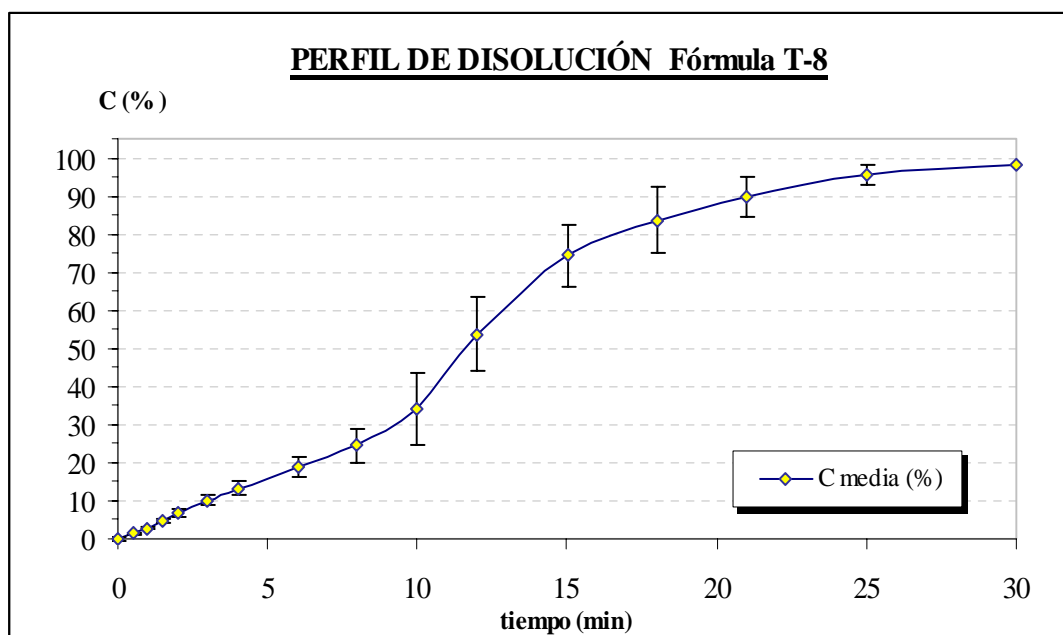
Tabla CXI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación de la Teofilina a la formulación se traduce en una modificación del perfil de disolución a partir del minuto doce del ensayo, incrementándose notablemente la cantidad de Tetraciclina Clorhidrato disuelta. Se observa que la capacidad de absorción de medio líquido es igual en los primeros momentos a la fórmula anterior (T-6) pero una vez se va desmoronando la estructura del comprimido, la disolución del principio activo es significativamente más rápida.

## FÓRMULA T-8

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 91:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1 N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,80582	-1,59265
Error estándar de a	0,08213	0,12784
Pendiente (b)	-0,11047	1,40285
Error estándar de b	0,00973	0,06244
Número de puntos	13	15
Coef. Correlación (r)	0,95985	0,98737
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,92132	0,98748

Tabla CXII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	8,065	8,459	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	29,393
$t_{80}$ (min)	18,932	19,169	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	59,758
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	13,655	<b>TMD</b> (min)	12,072

Tabla CXIII

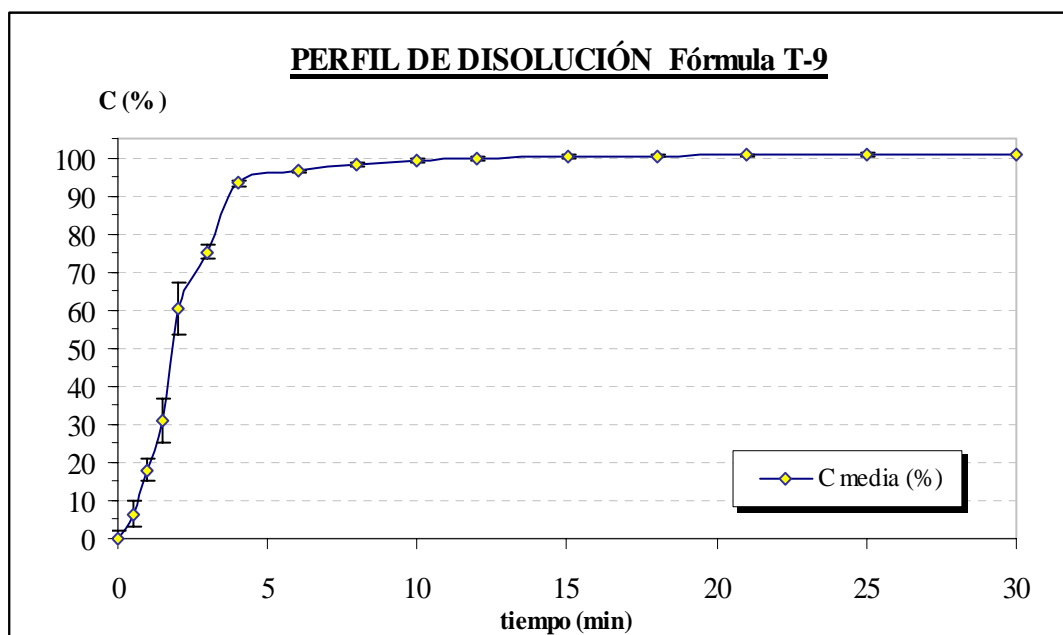
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La utilización de Cafeína como agente hidrotrópico nos proporciona mejoras en el proceso de disolución al igual que sucede con Teofilina. No obstante la variabilidad observada es mayor en este caso.



## FÓRMULA T-9

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 92:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,26791	-0,62576
Error estándar de a	0,21248	0,11409
Pendiente (b)	-0,34728	1,41905
Error estándar de b	0,03001	0,06910
Número de puntos	12	12
Coef. Correlación (r)	0,96463	0,98835
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,93050	0,97683

Tabla CXIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	1,017	1,719	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	85,030
$t_{80}$ (min)	4,473	3,860	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	92,830
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	2,760	<b>TMD (min)</b>	2,151

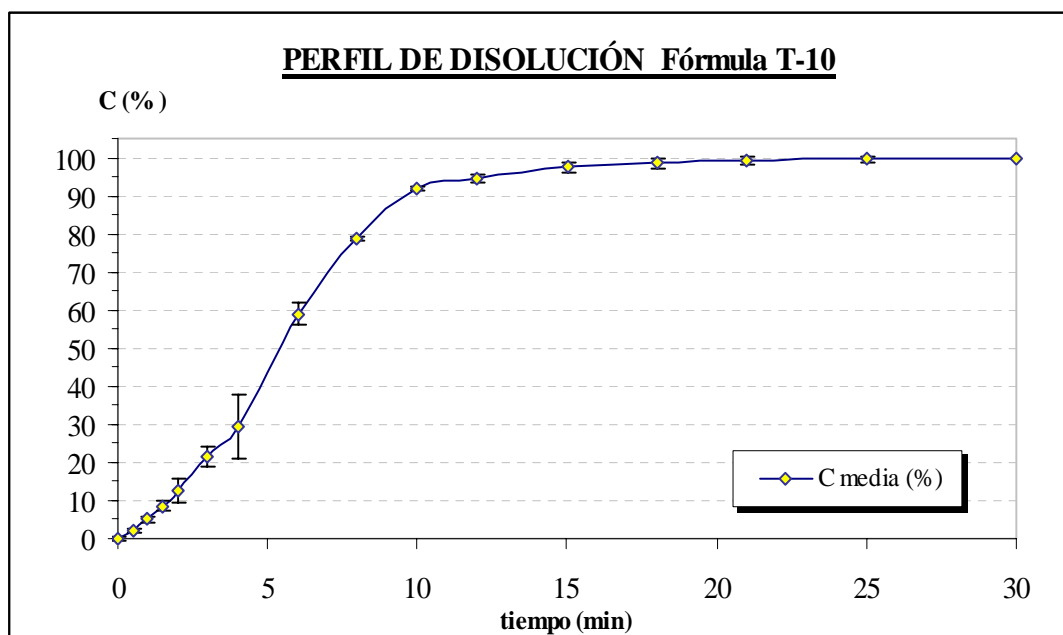
Tabla CXV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La presencia de almidón glicolato sódico en las formulaciones con MCC acelera drásticamente la disgregación de los comprimidos, se produce una mejora significativa del proceso de disolución en sí como queda reflejado en el perfil resultante y en los valores de los parámetros calculados. La disolución es casi total en los primeros 5 minutos de ensayo.

## FÓRMULA T-10

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**



**Fig. 93:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,76953	-1,28498
Error estándar de a	0,10382	0,07714
Pendiente (b)	-0,22710	1,55610
Error estándar de b	0,01230	0,04326
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,98423	0,99578
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,96872	0,99157

Tabla CXVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	3,763	4,348	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	61,690
$t_{80}$ (min)	9,049	9,090	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	80,400
$T_d$ ó $t_{63,2}$ (min)	-	6,695	<b>TMD</b> (min)	5,880

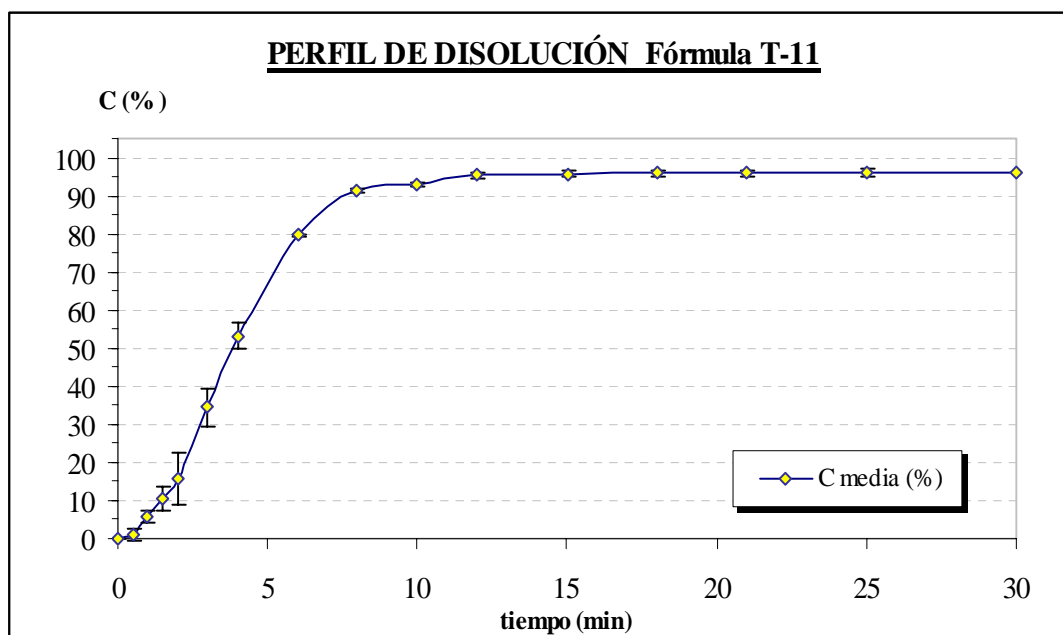
Tabla CXVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que en la fórmula T-9, la utilización del agente superdisgregante nos permite optimizar el proceso de disolución. En este caso, son necesarios unos 15 minutos para la disolución total del principio activo.

## FÓRMULA T-11

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 94:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1 N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,64710	-1,29409
Error estándar de a	0,15058	0,14386
Pendiente (b)	-0,24535	1,73636
Error estándar de b	0,02127	0,09515
Número de puntos	12	12
Coef. Correlación (r)	0,96442	0,98675
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,93010	0,97368

Tabla CXVIII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	2,877	3,778	ED <sub>15</sub> (%)	69,623
$t_{80}$ (min)	7,877	7,316	ED <sub>30</sub> (%)	82,770
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	5,562	TMD (min)	5,169

Tabla CXIX

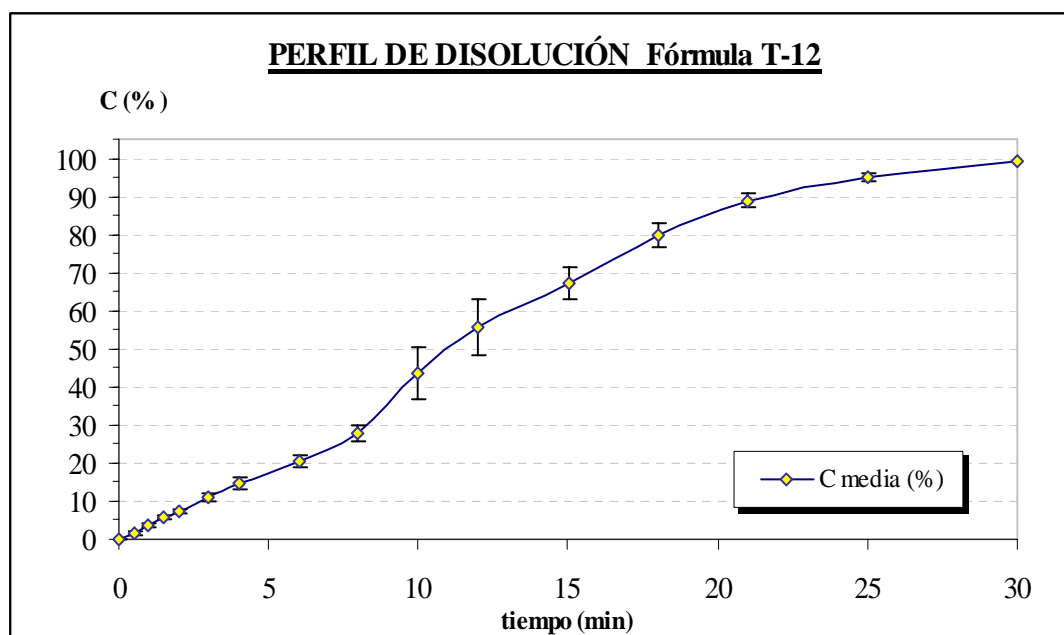
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Los ajustes cinéticos obtenidos a partir de los perfiles de disolución de las formulaciones con CCL como excipiente de compresión directa son adecuados para las cinéticas de la raíz cúbica y la cinética de Weibull.

La fórmula T-11, presenta los mejores resultados de las tres series en su formulación inicial T-1 y T-6, dicha mejora es significativa como se observa al comparar los perfiles de disolución y los valores de los parámetros calculados, obteniéndose una cesión casi total con un perfil prácticamente asintótico a partir de los 10 minutos de ensayo, sin agente hidrotrópico, ni disgregante.

## FÓRMULA T-12

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 95:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,75527	-1,49582
Error estándar de a	0,04885	0,09233
Pendiente (b)	-0,10202	1,28220
Error estándar de b	0,00579	0,05177
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,98275	0,99115
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,96579	0,98237

Tabla CXX

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución (TMD)**:

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
<b><math>t_{40}</math> (min)</b>	8,238	8,691	<b>ED<sub>15</sub> (%)</b>	31,177
<b><math>t_{80}</math> (min)</b>	20,005	21,251	<b>ED<sub>30</sub> (%)</b>	59,804
<b><math>T_d</math> ó <math>t_{63,2}</math> (min)</b>	-	14,675	<b>TMD (min)</b>	12,059

Tabla CXXI

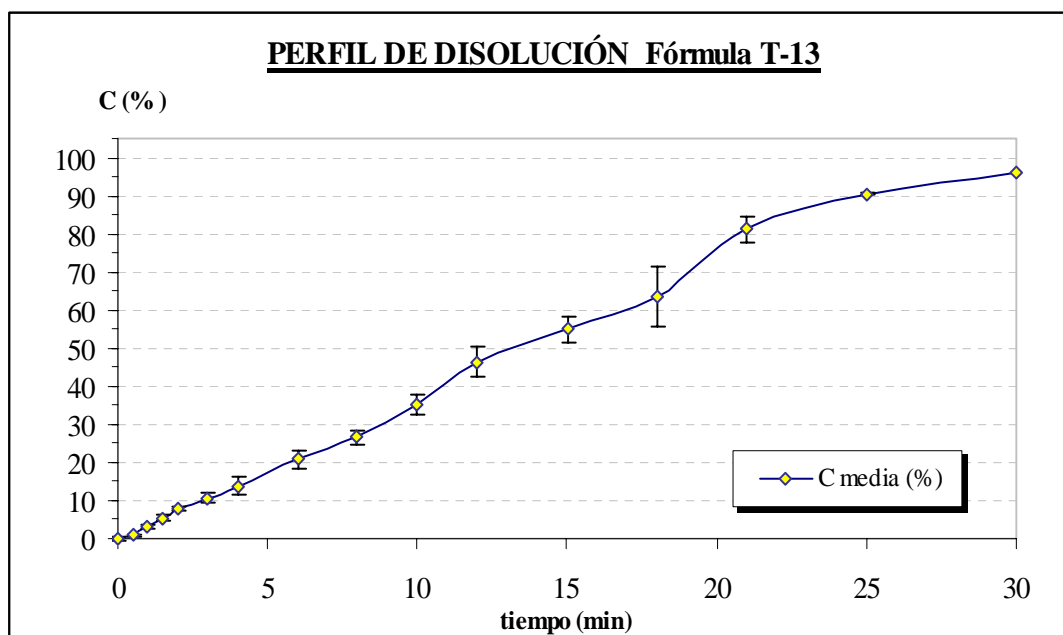
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que ocurre en las formulaciones con LDP, la incorporación del agente hidrotrópico afecta negativamente al proceso de disolución de la Tetraciclina Clorhidrato; también puede verse influenciada por el incremento en el tiempo de disgregación, principalmente sobre los primeros estadios del proceso.



**FÓRMULA T-13**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 96:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,68593	-1,56963
Error estándar de a	0,01876	0,07846
Pendiente (b)	-0,07337	1,26786
Error estándar de b	0,00222	0,04400
Número de puntos	13	15
Coef. Correlación (r)	0,99499	0,99344
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99000	0,98692

Tabla CXXII

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	10,510	10,183	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	26,995
$t_{80}$ (min)	26,872	25,177	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	53,626
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	17,298	<b>TMD</b> (min)	13,912

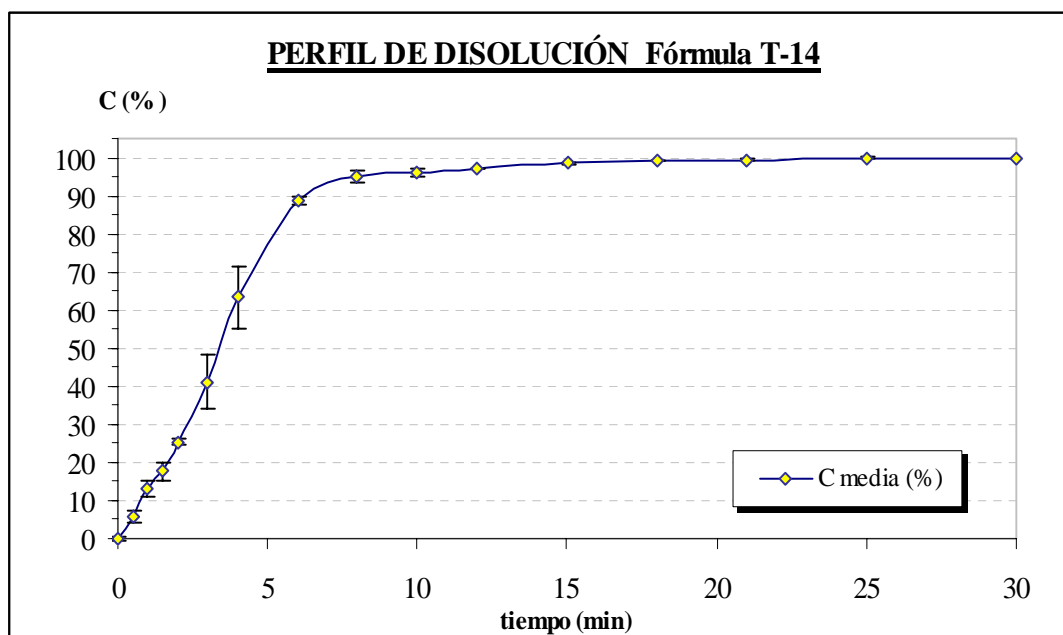
Tabla CXXIII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Como ocurre en la formulación T-12, y en este caso incorporando como agente hidrotrópico Cafeína, se produce una desaceleración en el proceso de disolución del principio activo, que alcanza un valor medio del 95% de la dosis disuelta al final del ensayo.

## FÓRMULA T-14

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 97:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Raíz cúbica	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,54619	-0,84954
Error estándar de a	0,16852	0,098817
Pendiente (b)	-0,27132	1,30514
Error estándar de b	0,02380	0,04795
Número de puntos	12	15
Coef. Correlación (r)	0,96360	0,99133
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,92853	0,98275

Tabla CXXIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	2,327	2,675	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	74,906
$t_{80}$ (min)	6,751	6,445	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	87,232
$T_d$ ó $t_{63,2}$ (min)	-	4,476	<b>TMD</b> (min)	3,830

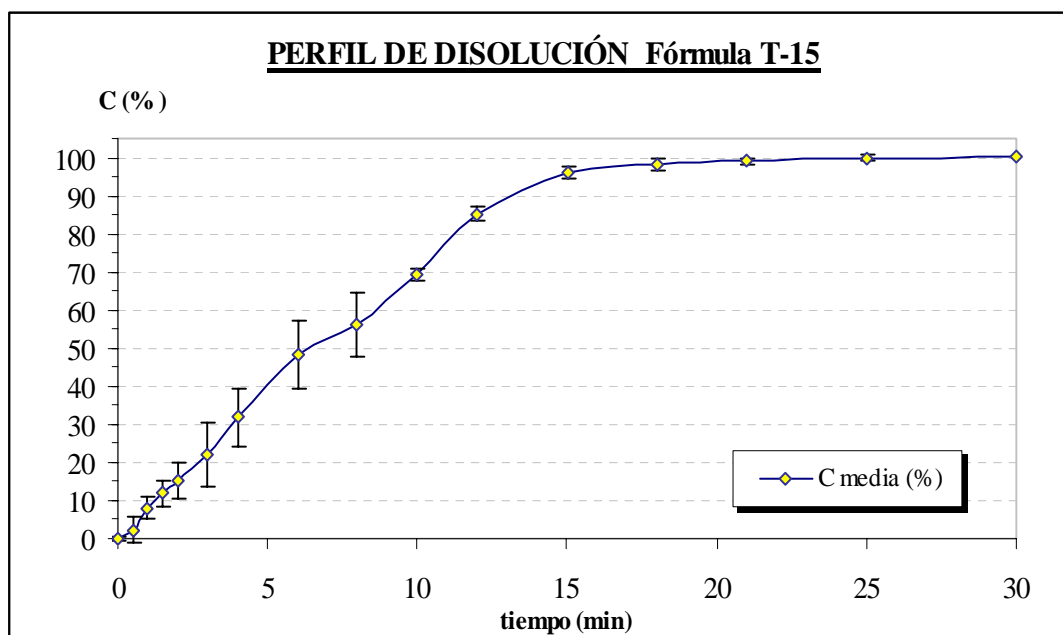
Tabla CXXV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La presencia de almidón glicolato sódico en la formulación produce una mejora significativa y generalizada del proceso de disolución del principio activo, alcanzando el 100% de la dosis disuelta a los 30 minutos.

## FÓRMULA T-15

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 98:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,78543	-1,19342
Error estándar de a	0,07525	0,08017
Pendiente (b)	-0,19100	1,36474
Error estándar de b	0,01063	0,04496
Número de puntos	12	13
Coef. Correlación (r)	0,98487	0,99408
Coef. Determinación ( $r^2$ )	0,96996	0,98820

Tabla CXXVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Raíz cúbica</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	4,558	4,578	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	74,906
$t_{80}$ (min)	10,843	10,614	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	87,232
$T_d$ ó $t_{63,2}$ (min)	-	7,489	<b>TMD</b> (min)	7,187

Tabla CXXVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación del agente superdisgregante produce una mejora en la disolución del principio activo aunque no mejora los resultados obtenidos en la formulación inicial de la serie (T-11). El  $C_{máx}$  sí alcanza el 100%.

#### **IV.5.3.**

#### **ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T**

• **OBSERVACIONES GENERALES FÓRMULAS I.**

Los resultados medios obtenidos de los diferentes parámetros en el estudio de disponibilidad de las fórmulas de Indometacina se resumen en la siguiente tabla de valores.

Fórmula	PARÁMETROS DE DISOLUCIÓN							
	MODELÍSTICOS					AMODELISTICOS		
	Cinética orden 1		Cinética de Weibull			ED <sub>30</sub> (%)	ED <sub>60</sub> (%)	TMD (min)
	t <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>63,2%</sub> (min)			
<b>I-1</b>	14,500	48,174	14,341	50,328	29,903	38,666	57,880	31,972
<b>I-2</b>	11,521	43,811	10,184	46,031	24,626	44,001	61,834	28,218
<b>I-3</b>	12,042	43,713	11,081	45,390	25,294	43,431	61,495	28,441
<b>I-4</b>	12,176	47,203	11,244	47,203	26,038	43,082	60,267	29,435
<b>I-5</b>	9,888	40,578	9,039	40,236	21,663	47,296	64,768	25,737
<b>I-6</b>	11,609	43,624	10,542	43,258	24,084	44,512	62,182	27,744
<b>I-7</b>	9,649	36,737	9,019	34,814	19,885	48,707	66,669	23,533
<b>I-8</b>	8,453	34,303	7,784	33,279	18,219	51,770	68,950	22,166
<b>I-9</b>	7,758	30,965	7,436	29,045	16,508	53,720	72,130	20,132
<b>I-10</b>	8,025	29,920	7,011	28,753	16,015	53,141	71,430	19,577
<b>I-11</b>	12,288	49,963	10,868	52,538	27,334	43,680	59,790	31,680
<b>I-12</b>	11,409	40,375	11,100	40,210	23,580	45,180	63,710	26,558
<b>I-13</b>	10,477	38,301	10,200	39,100	22,400	46,871	65,441	25,557
<b>I-14</b>	8,707	36,344	8,111	35,910	19,380	50,499	67,840	23,536
<b>I-15</b>	9,799	39,561	9,109	39,350	21,454	47,790	65,391	25,431

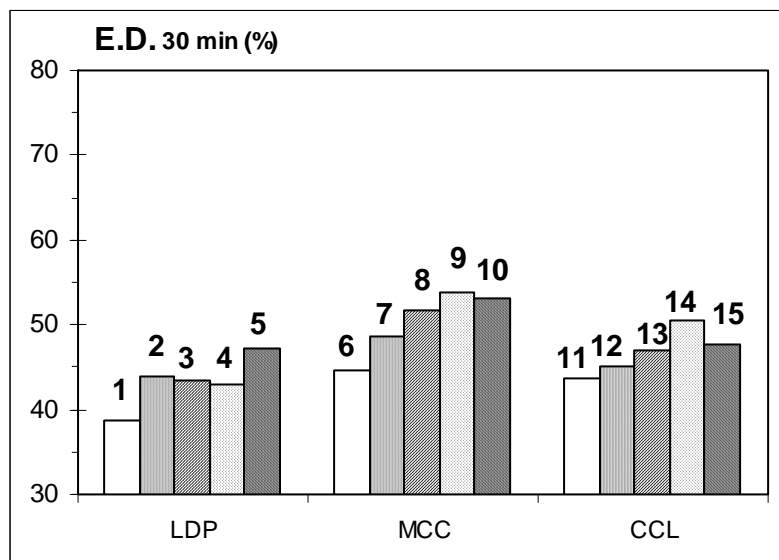
**Tabla CXXVIII:** Resumen de los datos de disponibilidad de Fórmulas I (Indometacina).

La biodisponibilidad de las tres formulaciones iniciales de cada serie , fórmulas I-1, I-6, I-11, mejora con la incorporación de los agentes hidrotrópicos y del disgregante, si bien dicha mejora está condicionada al agente hidrotrópico utilizado y al excipiente de compresión directa utilizado.

La incorporación de ambos agentes hidrotrópicos incide positivamente y por igual en la disponibilidad de la Indometacina e independientemente del excipiente de compresión directa utilizado. El efecto del almidón glicolato sódico es menor en las formulaciones con LDP, siendo más efectivo sobre la disponibilidad del principio activo en las formulaciones con MCC.

En la figura 99, se muestran los valores de ED obtenidos a los 30 minutos para su comparación gráfica.

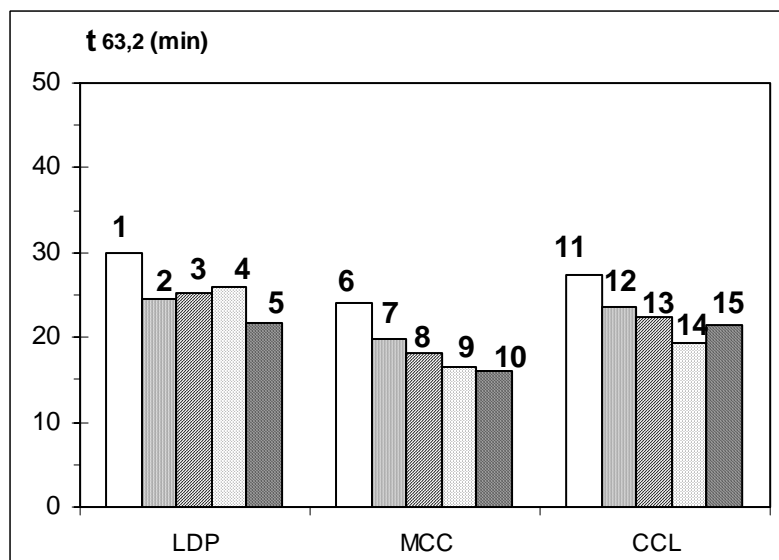




**Fig. 99:** Eficacia de disolución a los 30 minutos, fórmulas I.

Las formulaciones iniciales de las series con MCC y CCL presentan similar eficacia de disolución a los 30 minutos; este valor se ve mejorado en mayor grado en la serie de formulaciones con MCC, especialmente en las formulaciones con agente disgregante.

El mismo razonamiento es válido para los valores obtenidos de  $t_{63,2\%}$  ( parámetro de Weibull). Las formulaciones I-9 y I-10 presentan los valores más bajos, tal y como se observa en la figura 100.



**Fig. 100:** Parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ), fórmulas I. .

También hemos seleccionado los valores de TMD. Los valores obtenidos nos ratifican la valoración descrita al analizar los datos del parámetro de Weibull.

Del estudio comparativo de disponibilidad, hemos seleccionado la formula I-10 por su evolución dentro de la serie con MCC, con Cafeína y almidón glicolato sódico; y la fórmula I-11 con CCL, como formulación inicial de serie para desarrollar el estudio con la incorporación de  $\beta$ -ciclodextrina y analizar su posible influencia de la disponibilidad de la Indometacina.

• **OBSERVACIONES GENERALES FÓRMULAS T.**

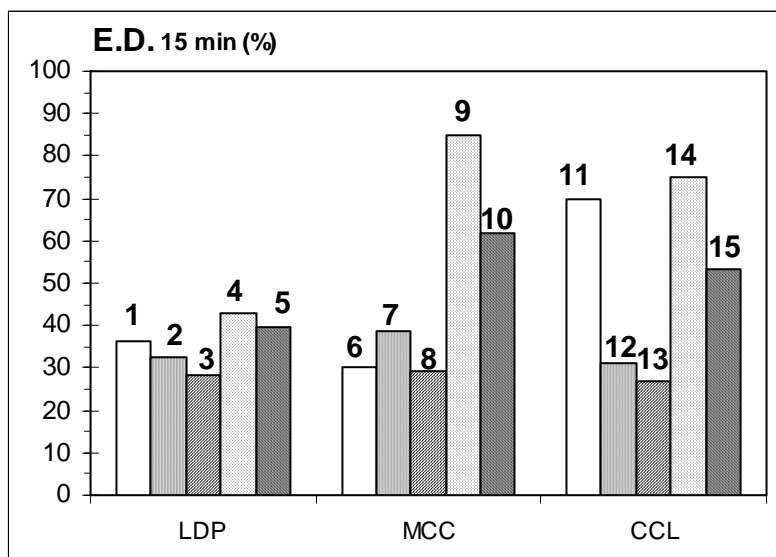
Los resultados medios obtenidos de los diferentes parámetros en el estudio de disponibilidad de las fórmulas de Tetraciclina Clorhidrato se resumen en la siguiente tabla de valores.

Fórmula	PARÁMETROS DE DISOLUCIÓN							
	MODELÍSTICOS					AMODELISTICOS		
	Cinética orden 1		Cinética de Weibull			ED <sub>15</sub> (%)	ED <sub>30</sub> (%)	TMD (min)
	T <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>63,2%</sub> (min)			
<b>T-1</b>	7,508	19,161	6,855	16,855	11,632	36,282	62,894	11,132
<b>T-2</b>	9,067	23,834	8,470	23,066	15,225	32,330	61,447	38,552
<b>T-3</b>	10,128	26,251	10,100	27,719	18,238	28,410	53,995	13,801
<b>T-4</b>	6,345	16,307	6,287	16,631	11,111	42,807	67,774	9,668
<b>T-5</b>	6,916	17,916	6,822	16,727	11,532	39,843	67,265	9,820
<b>T-6</b>	2,547	8,828	9,314	20,605	14,824	30,201	57,348	12,795
<b>T-7</b>	6,286	14,351	6,690	14,249	10,414	38,491	67,758	9,672
<b>T-8</b>	8,065	18,932	8,459	19,169	13,655	29,393	59,758	12,072
<b>T-9</b>	1,017	4,473	1,719	3,860	2,760	85,030	92,830	2,151
<b>T-10</b>	3,763	9,049	4,348	9,090	6,695	61,690	80,400	5,880
<b>T-11</b>	2,877	7,877	3,778	7,316	5,562	69,623	82,623	5,169
<b>T-12</b>	8,238	20,005	8,691	21,251	14,675	31,177	59,804	12,059
<b>T-13</b>	10,510	26,872	10,183	25,177	17,298	26,995	53,626	13,912
<b>T-14</b>	2,327	6,751	2,675	6,445	4,476	74,906	87,232	3,830
<b>T-15</b>	4,558	10,843	4,578	10,614	7,489	53,084	76,042	7,187

**Tabla CXXIX:** Resumen de los datos de disponibilidad de Fórmulas T (Tetraciclina Clorhidrato).

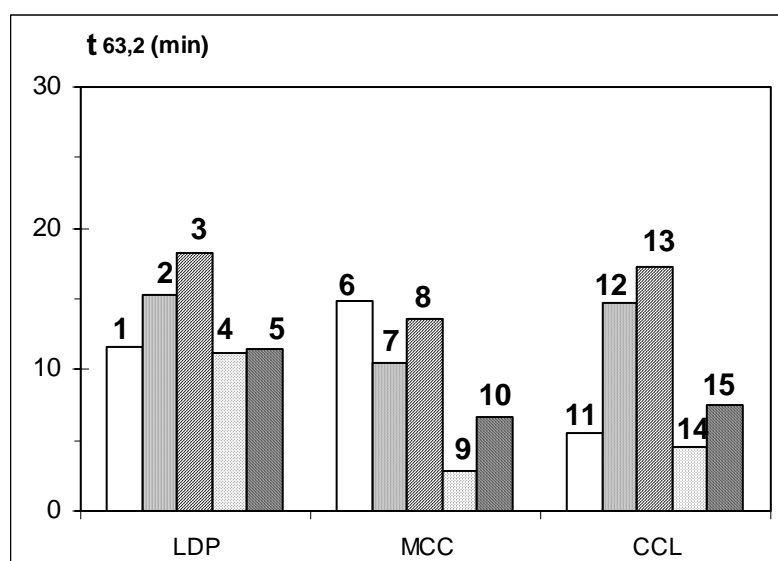
La disponibilidad de las formulaciones de las distintas series se ve influenciada en distinto grado y sentido al incorporar los agentes hidrotrópicos y el agente disgregante, pero no sigue una línea común como ocurría con las formulas I.

En la figura 101, se representan los valores de eficacia de disolución a los 15 minutos de donde, en líneas generales, podemos afirmar que las formulaciones de la serie con CCL como excipiente de compresión directa presentan una adecuada disponibilidad, destacando las formulaciones T-14 y T-15 de la misma serie con la incorporación del almidón glicolato sódico. También se consigue una buena disponibilidad en las formulaciones T-9 y T-10 con MCC y con la influencia en agente disgregante.



**Fig. 101:** Eficacia de disolución a los 15 minutos, fórmulas T.

A partir de la figura 102, donde representamos los valores obtenidos del parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ), podemos deducir que la incorporación de los agentes hidrotrópicos y en especial de la Cafeína produce un empeoramiento en la disponibilidad de las formulaciones iniciales de las tres series y de forma más marcada en las fórmulas con CCL. La incorporación del almidón glicolato sódico mejora o al menos palia dicho empeoramiento. Este efecto positivo del agente disgregante sobre la disponibilidad de la Indometacina es mayor en las formulaciones con MCC y CCL. Según esto, podemos afirmar que la disminución de la disponibilidad por la Cafeína se debe al retraso en el proceso de disgregación que se ve paliado con el agente disgregante, y no a una disminución de la solubilidad del principio activo.



**Fig. 102:** Parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ), fórmulas T.

Como resultado de la valoración realizada, hemos seleccionado por su comportamiento al compuesto celulosa-lactosa (CCL) como el excipiente de compresión directa más indicado para el desarrollo de las nuevas formulaciones (T-I, T-II, T-III, T-IV) en el estudio del efecto de la incorporación de HP $\beta$ -ciclodextrina en la estabilidad de la Tetraciclina Clorhidrato.

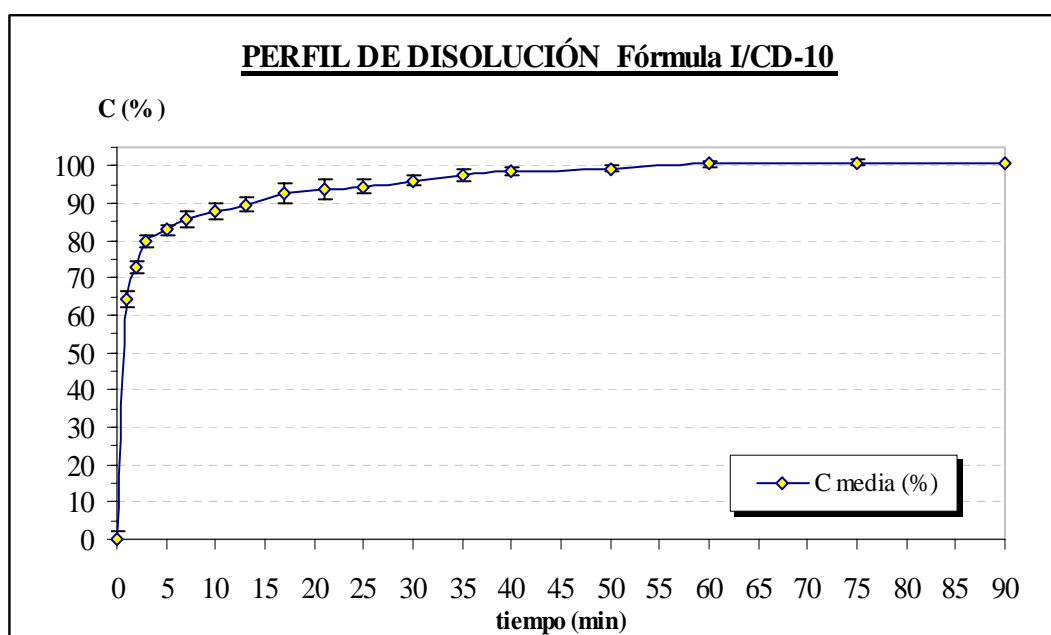
La elaboración de nuevas formulaciones se debe a los impedimentos físicos que se nos presentan a la hora de la compresión de la mezcla pulverulenta. La dosis de principio activo y las propias características intrínsecas de la HP $\beta$ -ciclodextrina, hacen necesaria la modificación de la formulación y de las dimensiones de los comprimidos.

#### **IV.5.4.**

#### **FÓRMULAS I- $\beta$ CICLODEXTRINA**

## FÓRMULA I/ $\beta$ CD-10

### • VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2



**Fig. 103:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

### • AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,32550	0,01519
Error estándar de a	0,15430	0,02096
Pendiente (b)	-0,07086	0,32962
Error estándar de b	0,00275	0,01276
Número de puntos	14	12
Coef. Correlación (r)	0,99107	0,99258
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,98223	0,98523

Tabla CXXX

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	-10,849	0,117	ED <sub>30</sub> (%)	87,496
$t_{80}$ (min)	4,653	3,809	ED <sub>60</sub> (%)	93,091
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	0,899	TMD (min)	4,373

Tabla CXXXI

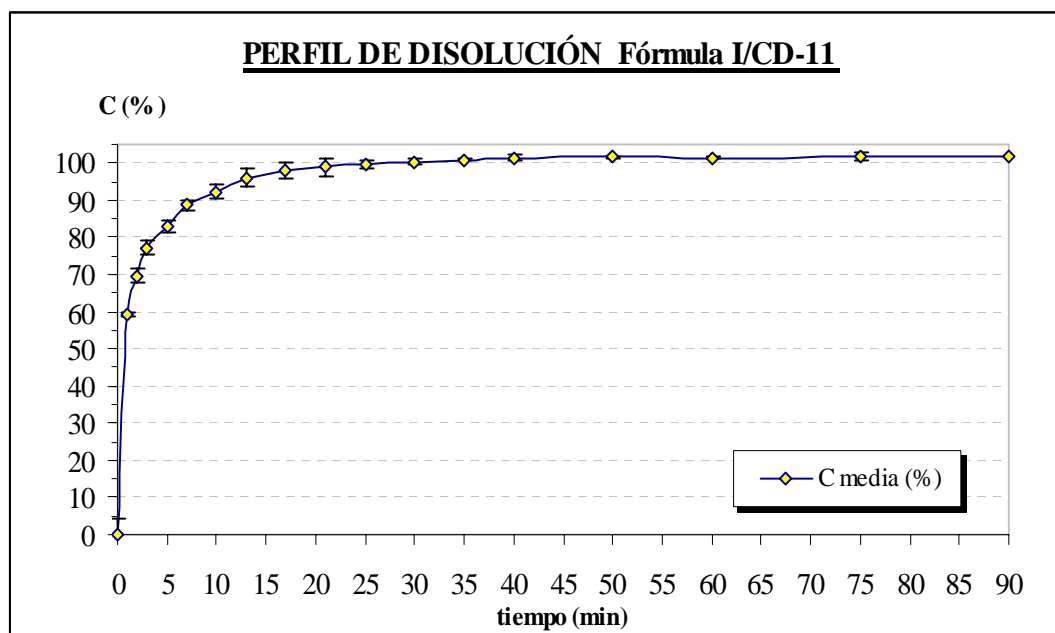
• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La utilización de la  $\beta$ -ciclodextrina modifica el comportamiento del principio activo en el medio de disolución. Como se puede apreciar en su perfil resultante e influenciado por el descenso significativo del tiempo de disgregación de los comprimidos, el proceso de disolución se lleva a cabo de forma casi instantánea. Se logra una cesión del 80% de la dosis en menos de 5 minutos, obteniéndose valores de E.D. cercanos al 90%. Esta rápida cesión provoca que el tiempo de disolución 40% proporcione valores erróneos en el ajuste como cinética de orden uno.



## FÓRMULA I/ $\beta$ CD-11

### • VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN TAMPÓN FOSFATO pH 7,2



**Fig. 104:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Tampón fosfato pH = 7,2. (media  $\pm$  desv. est.)

### • AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,77845	-0,08174
Error estándar de a	0,10138	0,03108
Pendiente (b)	-0,18179	0,52623
Error estándar de b	0,00403	0,02460
Número de puntos	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99803	0,99243
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,99606	0,98493

Tabla CXXXII

- **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 30 y 60 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	-1,737	0,398	ED <sub>30</sub> (%)	91,048
$t_{80}$ (min)	4,305	3,532	ED <sub>60</sub> (%)	96,190
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	1,429	TMD (min)	2,012

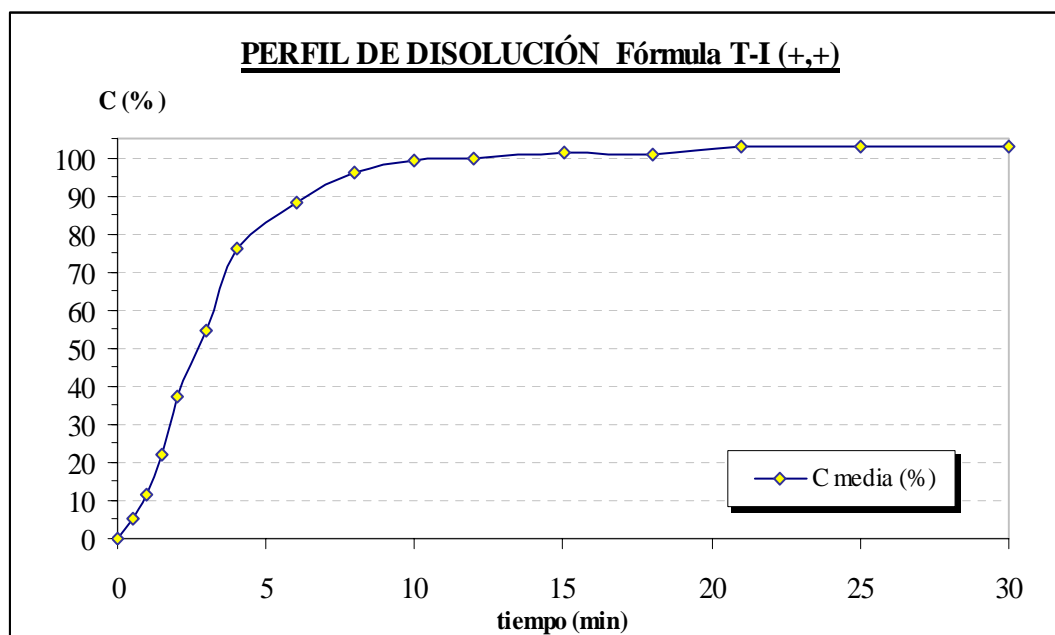
Tabla CXXXIII

- **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación de  $\beta$ -ciclodextrina a la formulación produce un cambio significativo en el proceso de disolución de la Indometacina; se observa al igual que en la formulación anterior una rápida disgregación de los comprimidos, si bien la mejoría que refleja el perfil de disolución obtenido es aún mayor respecto a la fórmula de referencia (I-11) tanto en los valores de los parámetros farmacotécnicos como en el  $C_{m\acute{a}x}$ .

**IV5.5.**

**FÓRMULAS T-HP $\beta$ CICLODEXTRINA**

**FÓRMULA T-I (+,+)**• **VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**

**Fig. 105:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

• **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	5,55744	-0,83875
Error estándar de a	1,11889	0,05690
Pendiente (b)	-0,64722	1,53357
Error estándar de b	0,04702	0,03446
Número de puntos	13	12
Coef. Correlación (r)	0,97217	0,99748
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,94512	0,99497

Tabla CXXXIV

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

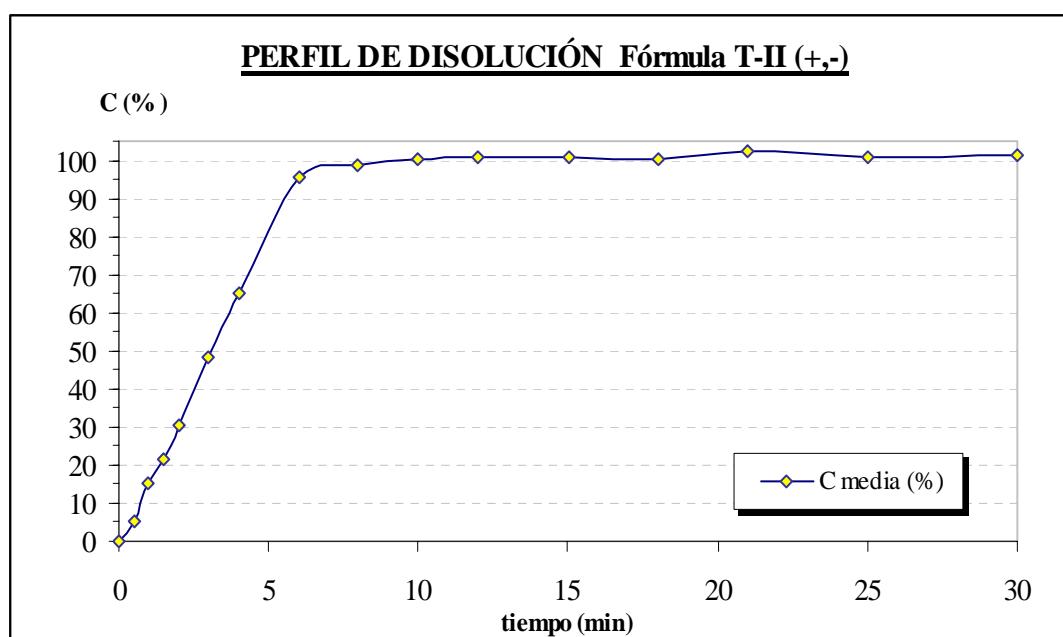
En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	2,260	2,273	ED <sub>15</sub> (%)	78,929
$t_{80}$ (min)	3,958	4,805	ED <sub>30</sub> (%)	90,619
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	3,523	TMD (min)	2,814

Tabla CXXXV

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La incorporación de HP $\beta$ -ciclodextrina y de almidón glicolato sódico a la formulación proporciona un perfil de disolución que se ajusta a las especificaciones. Esto nos permite empezar el estudio sobre la posible influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina en la estabilidad de la Tetraciclina Clorhidrato, incorporando al estudio de estabilidad esta formulación.

**FÓRMULA T-II(+,-)**• **VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**

**Fig. 106:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

• **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	6,07314	-0,86792
Error estándar de a	1,64172	0,11895
Pendiente (b)	-0,96360	1,70893
Error estándar de b	0,10582	0,07867
Número de puntos	11	11
Coef. Correlación (r)	0,94978	0,99059
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,90208	0,98128

Tabla CXXXVI

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	2,053	2,173	ED <sub>15</sub> (%)	78,762
$t_{80}$ (min)	3,193	4,254	ED <sub>30</sub> (%)	89,939
$T_d$ ó $t_{63,2}$ (min)	-	3,220	TMD (min)	3,018

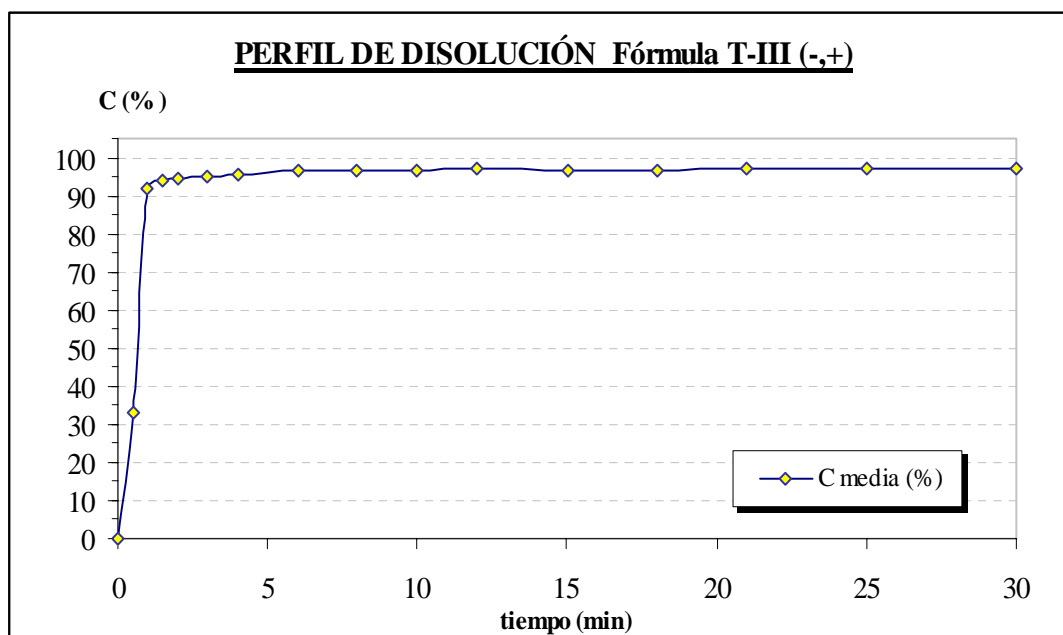
Tabla CXXXVII

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

Al igual que en la formulación anterior la incorporación de HP $\beta$ -ciclodextrina nos proporciona un adecuado perfil de disolución. Se observa que la influencia del almidón glicolato sódico sobre el proceso de disolución de la Tetraciclina Clorhidrato es despreciable en este tipo de formulaciones.

**FÓRMULA T-III (-,+)**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1N**



**Fig. 107:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)		0,42121
Error estándar de a		0,01457
Pendiente (b)		0,11541
Error estándar de b		0,01355
Número de puntos		9
Coef. Correlación (r)		0,95497
Coef. Determinación ( $r^2$ )		0,91197

Tabla CXXXVIII



• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos		Parámetros amodelísticos	
<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	0,0000	<b>ED<sub>15</sub></b> (%)	92,325
$t_{80}$ (min)	0,0002	<b>ED<sub>30</sub></b> (%)	94,622
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	0,0138	<b>TMD</b> (min)	1,613

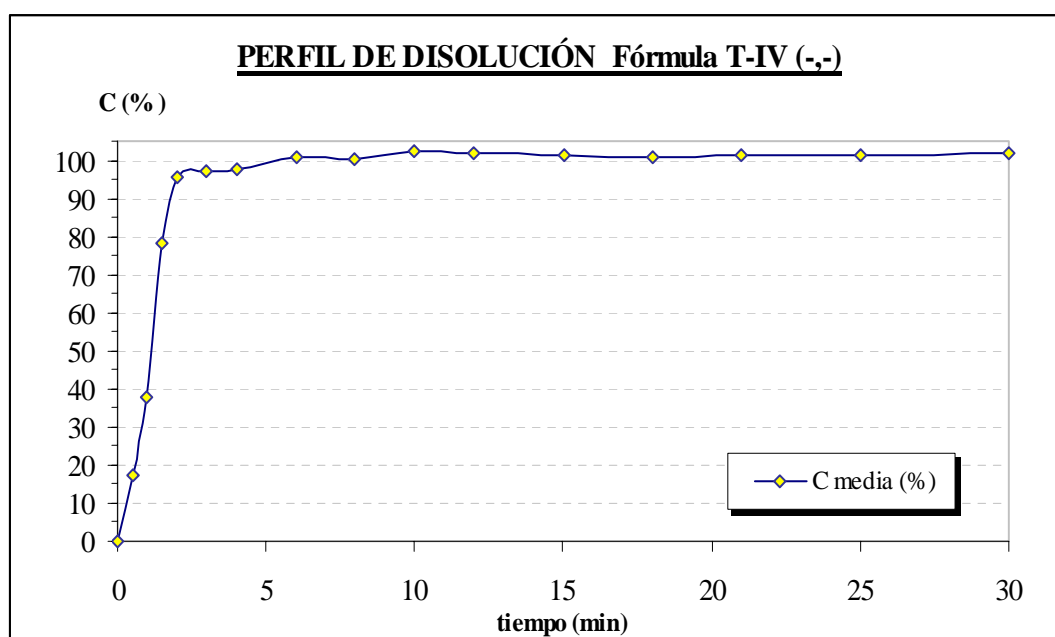
Tabla CXXXIX

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

La fórmula T-III (-,+), sin HP $\beta$ -ciclodextrina presenta un proceso de disolución prácticamente instantáneo, por eso no se puede realizar un ajuste de orden uno en este caso, ya que el perfil obtenido se ajustaría mejor a un modelo cinético biexponencial. Esto nos indica que la incorporación de HP $\beta$ -ciclodextrina posee una escasa repercusión en la disolución de la Tetraciclina Clorhidrato. Por ello esta fórmula es adecuada para su incorporación al estudio de estabilidad.

**FÓRMULA T-IV(-,-)**

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN CIH 0,1 N**



**Fig. 108:** Porcentajes de principio activo cedido en el medio de disolución: Solución de CIH 0,1 N. (media  $\pm$  desv. est.)

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan a las cinéticas que mejor se ajustan al perfil de disolución obtenido:

Parámetro	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	5,58317	-0,18148
Error estándar de a	1,39239	0,15502
Pendiente (b)	-0,66954	1,41551
Error estándar de b	0,20097	0,12650
Número de puntos	8	9
Coef. Correlación (r)	0,95917	0,97316
Coef. Determinación (r <sup>2</sup> )	0,92001	0,94705

Tabla CXL

• **TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS**

En la siguiente tabla se recogen los **tiempos extrapolados** para obtener una cantidad de principio activo cedido del 40 y 80 % respectivamente, a partir de los modelos cinéticos evaluados. También se muestra el **parámetro de Weibull** ( $T_d$  o  $t_{63,2}$ ). En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos **eficacia de disolución** (ED) a los 15 y 30 minutos, y **tiempo medio de disolución** (TMD):

Parámetros modelísticos			Parámetros amodelísticos	
	<u>Orden 1</u>	<u>Weibull</u>		
$t_{40}$ (min)	0,891	0,835	ED <sub>15</sub> (%)	91,048
$t_{80}$ (min)	1,549	1,880	ED <sub>30</sub> (%)	96,190
$T_d$ o $t_{63,2}$ (min)	-	1,343	TMD (min)	2,012

Tabla CXLI

• **COMENTARIO DE RESULTADOS**

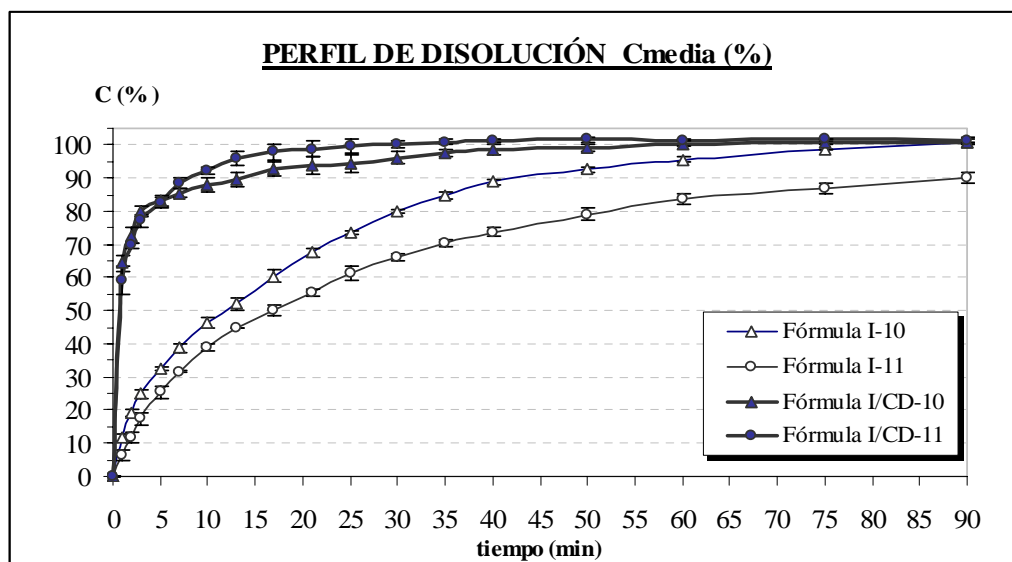
Al igual que en la formulación anterior y en este caso sin la incorporación del agente superdisgregante a la formulación, la no presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina, no afecta a las características farmacocinéticas del principio activo. Como se observa en las formulaciones anteriores, el proceso de disolución es muy rápido, cediéndose la casi totalidad del principio activo durante los primeros 5 minutos de ensayo. En este tipo de fórmulas de cesión rápida, tanto el disgregante como la HP $\beta$ -ciclodextrina presentan una escasa repercusión sobre la disponibilidad del principio activo en estudio.

#### **IV.5.6.**

#### **ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I- $\beta$ CD Y FÓRMULAS T-HP $\beta$ CD**

**OBSEVACIONES PARCIALES FORMULACIONES I/  $\beta$ -CD**

Los perfiles de disolución obtenidos a partir de los valores de concentración de principio activo disuelto a los distintos tiempos se representan en la figura 109.



**Figura 109:** Perfiles de velocidad de disolución en porcentaje de las fórmulas I y I/CD ( $C_{media} \pm \text{Desv. std.}$ )

A simple vista se observa una diferencia entre los perfiles de disolución y en el  $C_{m\acute{a}x}$  a favor de las formulaciones con ciclodextrina; sí se observan diferencias entre la formulación I-10 e I-11 debidas al excipiente de compresión directa utilizado, y a la incorporación en la fórmula I-10 del agente hidrotrópico y del agente disgregante. La incorporación de la  $\beta$ -CD produce una mejora significativa en la disponibilidad de la Indometacina, mejora que queda reflejada en los valores de los parámetros de disolución obtenidos y que se resumen en la siguiente tabla, comparados con sus fórmulas homologas sin dicho componente.

Fórmula	PARÁMETROS DE DISOLUCIÓN							
	MODELÍSTICOS					AMODELÍSTICOS		
	Cinética orden 1		Cinética de Weibull			ED <sub>30</sub> (%)	ED <sub>60</sub> (%)	TMD (min)
	t <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>63,2%</sub> (min)			
I-10	8,025	29,920	7,011	28,753	16,015	53,141	71,430	19,577
I-11	12,288	49,963	10,868	52,538	27,334	43,680	59,790	31,186
I/CD-10	-	4,653	0,117	3,809	0,899	87,496	93,091	4,373
I/CD-11	-	4,305	0,398	3,532	1,429	91,048	96,190	2,012

**Tabla CXLII:** Resumen de los datos de disponibilidad de Fórmulas I (Indometacina) / Fórmulas I- $\beta$ CD (Indometacina- $\beta$ ciclodextrina).

Las propias características de los perfiles de disolución de las fórmulas I/CD-10 y I/CD-11, no nos permiten obtener valores reales de  $t_{40\%}$  y  $t_{80\%}$  para la cinética de orden uno; si realizamos el análisis respecto a los valores extrapolados de  $t$  obtenidos para la cinética de Weibull, se observa que los valores son semejantes para las fórmula con  $\beta$ -CD, y que se produce una disminución significativa en los valores del parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ) con respecto a las fórmulas sin  $\beta$ -CD como puede verse en la figura 110.

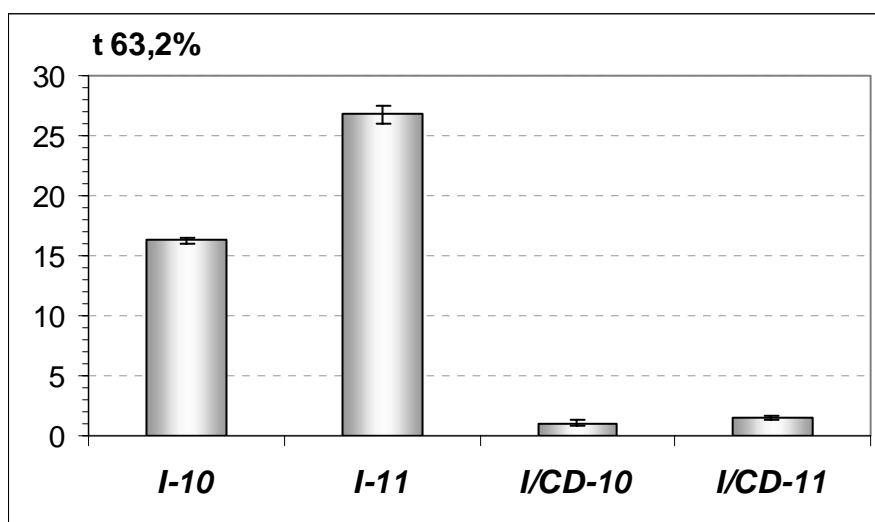


Figura 110: Parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ). Fórmulas I, I/CD.

Los análisis de varianza realizados sobre el total de los datos individuales de dicho parámetro ( $t_{63,2\%}$ ), proporcionaron los resultados que se reflejan en las tablas 143-145.

#### Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Filas ( <b>comprimidos</b> )	0,14150017	2	0,07075008	<b>0,48169</b>	0,639725	<b>5,143249</b>
Columnas ( <b>fórmulas</b> )	1397,04562	3	465,681874	3170,519	5,48E-10	4,757055
Error	0,8812725	6	0,14687875			
Total	1398,06839	11				

**Tabla CXLIII:** Análisis de varianza  $t_{63,2\%}$ . El análisis nos permite saber que no existe diferencia entre los comprimidos de la misma formulación, pero que sí hay diferencia entre las distintas fórmulas.

#### Análisis de varianza de un factor: I-10 - I/CD-10

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	347,76184	1	347,76184	5846,391	1,75E-07	7,70865
Dentro de los grupos	0,23793267	4	0,05948317			
Total	347,999773	5				

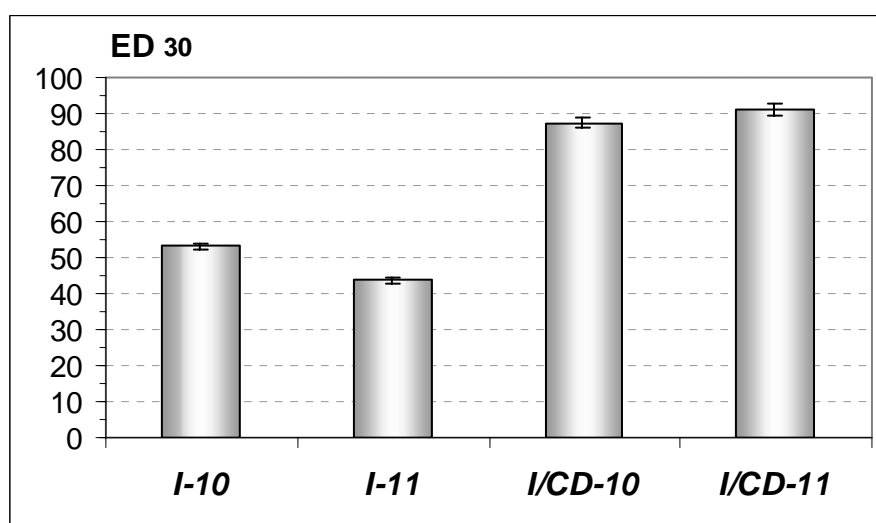
**Tabla CXLIV:** Análisis de varianza  $t_{63,2\%}$ . El análisis nos indica que existe diferencia entre las formulaciones con MCC como excipiente de compresión directa al incorporar la  $\beta$ -CD a la formulación.

**Análisis de varianza de un factor: I-11 - I/CD-11**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	960,818222	1	960,818222	4896,887	2,5E-07	7,70865
Dentro de los grupos	0,78484	4	0,19621			
Total	961,603062	5				

**Tabla CXLV:** Análisis de varianza  $t_{63,2\%}$ . El análisis nos permite comprobar que existe diferencia entre las formulaciones homogénea n° 11, con y sin  $\beta$ -CD.

Los parámetros amodelísticos evolucionan de forma paralela; la  $ED_{30}$  casi duplica sus valores en las formulaciones con  $\beta$ -CD (figura 111) y la  $ED_{60}$  sufre un aumento del 35-40%, alcanzando valores cercanos al 95 % en dichas formulaciones.



**Fig. 111:** Eficacia de disolución a los 30 minutos ( $ED_{30}$ ), fórmulas I-I/CD.

El análisis estadístico del parámetro amodelístico  $ED_{30}$ , se muestra en la tabla 146.

**Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Filas ( <b>comprimidos</b> )	0,3208295	2	0,16041475	<b>0,09498059</b>	0,91073069	<b>5,14324938</b>
Columnas ( <b>fórmulas</b> )	5161,37804	3	1720,45935	1018,67348	1,6446E-08	4,75705519
Error	10,1335278	6	1,68892131			
Total	5171,8324	11				

**Análisis de varianza de un factor: I-10 - I/CD-10**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1770,22727	1	1770,22727	1224,54988	3,9796E-06	7,70864972
Dentro de los grupos	5,78245867	4	1,44561467			
Total	1776,00973	5				

**Análisis de varianza de un factor: I-11 - I/CD-11**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	3364,97538	1	3364,97538	2881,03456	7,2119E-07	7,70864972
Dentro de los grupos	4,67189867	4	1,16797467			
Total	3369,64728	5				

**Tabla CXLVI:** Análisis de varianza  $ED_{30}$ .

También se observa una significativa disminución en los valores del tiempo medio de disolución (TMD) de las formulaciones I/CD-10 e I/CD-11, respecto de las formulaciones de origen I-10 e I-11, y cuya representación representa la figura 112.

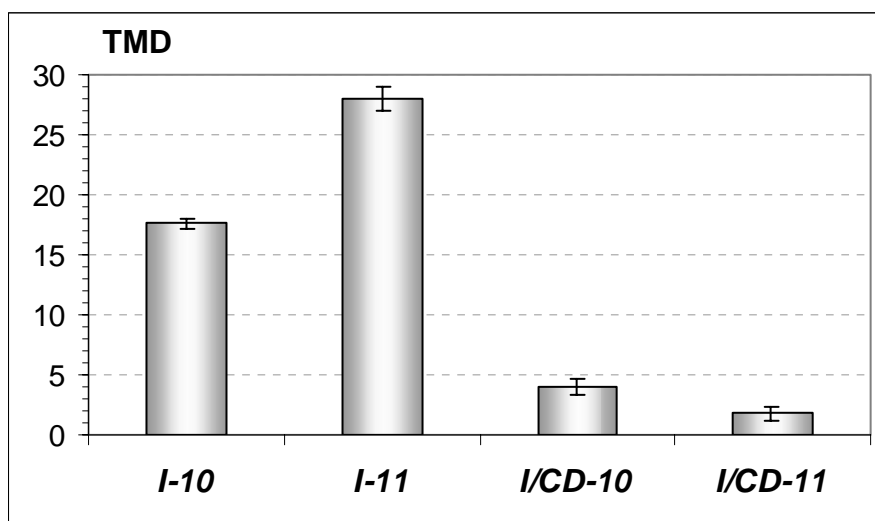


Fig. 112: Tiempo medio de disolución (TMD), fórmulas I, I/CD.

El análisis estadístico del parámetro amodelístico  $ED_{30}$ , se muestra en la tabla 147.

**Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Filas ( <b>comprimidos</b> )	0,35616817	2	0,17808408	<b>0,40923632</b>	0,68138481	<b>5,14324938</b>
Columnas ( <b>fórmulas</b> )	1367,28006	3	455,760022	1047,33421	1,5135E-08	4,75705519
Error	2,61097183	6	0,43516197			
Total	1370,2472	11				

**Análisis de varianza de un factor: I-10 - I/CD-10**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	281,13784	1	281,13784	1190,86004	4,2073E-06	7,70864972
Dentro de los grupos	0,94431867	4	0,23607967			
Total	282,082159	5				

**Análisis de varianza de un factor: I-11 - I/CD-11**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1034,17133	1	1034,17133	2045,00776	1,43E-06	7,70864972
Dentro de los grupos	2,02282133	4	0,50570533			
Total	1036,19415	5				

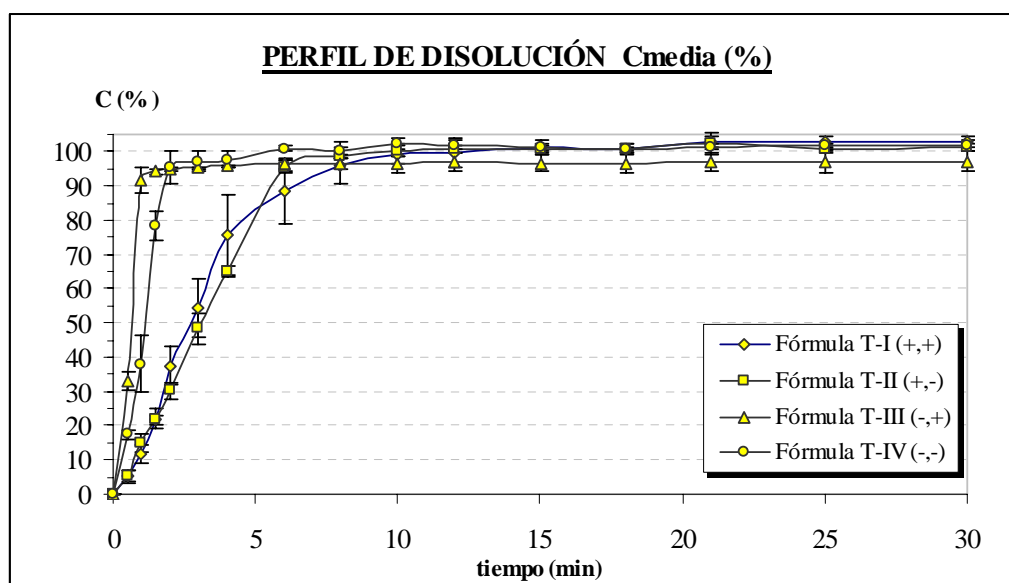
Tabla CXLVII: Análisis de varianza TMD.

Como resumen del análisis realizado, podemos decir que la incorporación de la  $\beta$ -CD produce una mejora significativa en la disponibilidad de la Indometacina, objetivo principal de esta parte de nuestro estudio. El estudio estadístico de la varianza de los valores de los parámetros amodelísticos  $ED_{30}$  y TMD nos llevan a las mismas conclusiones que exponemos en el estudio de la varianza del parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ).



• **OBSEVACIONES PARCIALES FORMULACIONES T/HP $\beta$ -CD**

La figura 113, muestra los perfiles de disolución de las formulaciones T seleccionadas para el estudio de la influencia de la incorporación de la HP $\beta$ -ciclodextrina. Si bien, el objetivo final de esta parte de nuestro estudio no es la mejora de la disponibilidad de la Tetraciclina Clorhidrato, sí es necesario partir de formulaciones con una adecuada disponibilidad para desarrollar su estudio de estabilidad.



**Fig. 113:** Perfiles de velocidad de disolución de las fórmulas T-I (+,+), T-II (+,-), T-III (-,+), T-IV (-,-); ( $C_{media} \pm$  Desv. std.).

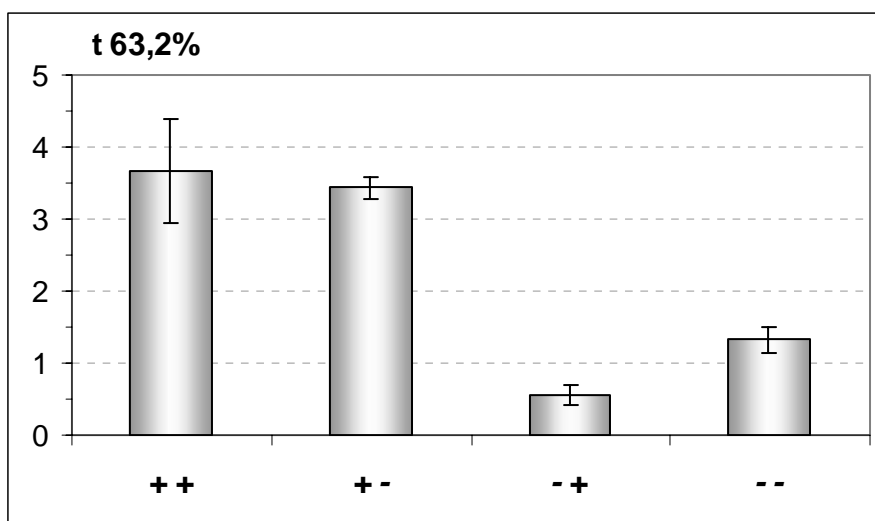
Las formulaciones sin HP $\beta$ -CD (T-III y T-IV) presentan una disolución casi instantánea, en sólo 2-3 minutos se produce la disolución de hasta un 90 % de la dosis. La disponibilidad de las fórmulas T-I y T-II es adecuada: el 80% de la dosis de principio activo aparece disuelto en menos de 10 minutos, y no se observan diferencias significativa por la presencia de almidón glicolato sódico.

Los resultados obtenidos de los parámetros de disolución a partir de los valores medios en el estudio de disponibilidad de las fórmulas de Tetraciclina Clorhidrato con y sin HP $\beta$ -CD, se resumen en la tabla 148 (fórmula T(+,+) con HP $\beta$ -ciclodextrina, con disgregante; fórmula T (+,-) con HP $\beta$ -ciclodextrina, sin disgregante).

Fórmula	PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS							
	MODELÍSTICOS					AMODELISTICOS		
	Cinética orden 1		Cinética de Weibull			ED <sub>15</sub> (%)	ED <sub>30</sub> (%)	TMD (min)
	T <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	T <sub>40%</sub> (min)	t <sub>80%</sub> (min)	t <sub>63,2%</sub> (min)			
<b>T-I (+,+)</b>	2,260	3,958	2,273	4,805	3,523	78,929	90,619	2,814
<b>T-II (+,-)</b>	2,053	3,193	2,173	4,254	3,220	78,762	89,939	3,018
<b>T-III (-,+)</b>	-	-	0,000	2.10 <sup>-4</sup>	0,014	92,325	94,622	1,613
<b>T-IV (-,-)</b>	0,891	1,549	0,835	1,880	1,343	91,048	96,190	2,012

**Tabla CXLVIII:** Resumen datos farmacocinéticos de disponibilidad de las Fórmulas T (Tetraciclina Clorhidrato) / Fórmulas T-HPβCD (Tetraciclina Clorhidrato-HPβCD).

Desde el punto de vista de su cinética las formulaciones T-III y T-IV, sin HP-βCD, siguen un perfil de disolución de tipo biexponencial, lo que hace dificultoso el ajuste de un modelo cinético de orden uno. El proceso de disolución es casi instantáneo en estas formulaciones, obteniéndose valores muy bajos para los parámetros  $t_{40\%}$ ,  $t_{80\%}$  y  $t_{63,2\%}$ . En la figura 149, se representan los valores del parámetro de Weibull de las cuatro formulaciones.



**Fig. 114:** Parámetro de Weibull ( $t_{63,2\%}$ ). Fórmulas T y T/HPβ-CD: T-I (+,+), T-II (+,-), T-III (-,+), T-IV (-,-).

El análisis de varianza del parámetro modelístico  $t_{63,2\%}$  de las formulaciones de Tetraciclina Clorhidrato (T-I, T-II, T-III y T-IV) se muestra en las tablas (149 a 151).

#### Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Filas ( <b>comprimidos</b> )	0,10526317	2	0,05263158	<b>0,377512</b>	0,700766	<b>5,143249</b>
Columnas ( <b>fórmulas</b> )	21,5741029	3	7,19136764	51,58178	0,000112	4,757055
Error	0,83650083	6	0,13941681			
Total	22,5158669	11				

**Tabla CXLIX:** El análisis de la varianza del parámetro  $t_{63,2\%}$  nos confirma que no existe diferencia entre los comprimidos de cada formulación, existiendo diferencia entre las distintas fórmulas estudiadas.

**Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (-,+)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	14,6984802	1	14,6984802	68,63039	0,001159	7,70865
Dentro de los grupos	0,85667467	4	0,21416867			
Total	15,5551548	5				

**Análisis de varianza de un factor: (+,-) - (-,-)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	6,652854	1	6,652854	312,7468	6,01E-05	7,70865
Dentro de los grupos	0,08508933	4	0,02127233			
Total	6,73794333	5				

**Tabla CL:** Se observa diferencia entre las fórmulas homólogas con la presencia o no de HP $\beta$ -ciclodextrina en la formulación.

**Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (+,-)**

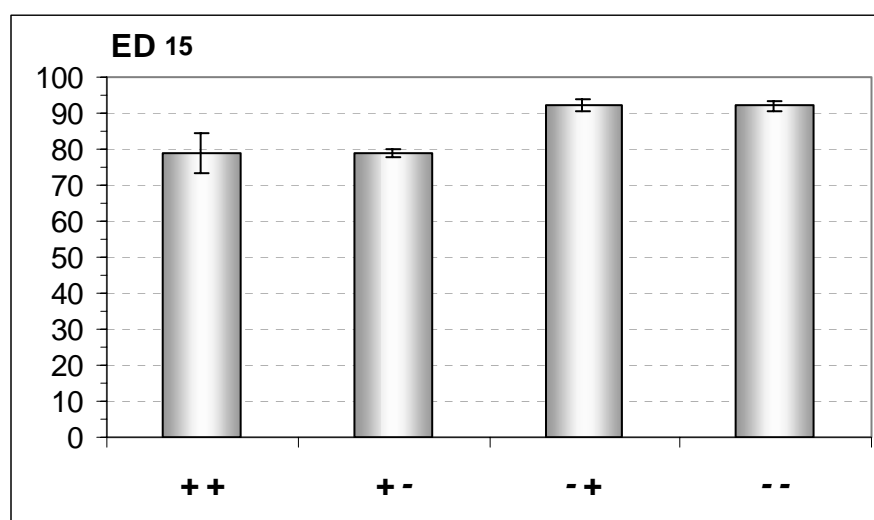
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,08616017	1	0,08616017	<b>0,399144</b>	0,561838	<b>7,70865</b>
Dentro de los grupos	0,86344933	4	0,21586233			
Total	0,9496095	5				

**Análisis de varianza de un factor: (-,+) - (-,-)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,92355267	1	0,92355267	47,17138	0,002354	7,70865
Dentro de los grupos	0,07831467	4	0,01957867			
Total	1,00186733	5				

**Tabla CLI:** La incorporación del agente disgregante no produce diferencia entre las fórmulas homólogas con HP $\beta$ -ciclodextrina en la formulación. Sin embargo, sí existe diferencia entre las fórmulas homólogas sin HP $\beta$ -ciclodextrina.

Los valores de eficacia de disolución a los 15 minutos (figura 115) nos vienen a confirmar la adecuada disponibilidad de las formulaciones con HP- $\beta$ CD (T-I, T-II), valores cercanos al 80 %, si bien son superiores los resultados obtenidos en las formulaciones sin HP- $\beta$ CD (T-III, T-IV).



**Fig. 115:** Eficacia de disolución a los 15 minutos (ED<sub>15</sub>). Fórmulas T y T/HP $\beta$ -CD: T-I (+,+), T-II (+,-), T-III (-,+), T-IV (-,-).

**INFLUENCIA DE LA HP $\beta$ -CICLODEXTRINA.****Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (-,+)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	277,29042	1	277,29042	20,5694032	0,01053432	7,70864972
Dentro de los grupos	53,9228907	4	13,4807227			
Total	331,213311	5				

**Análisis de varianza de un factor: (+,-) - (-,-)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	266,253494	1	266,253494	208,05955	0,00013427	7,70864972
Dentro de los grupos	5,118794	4	1,2796985			
Total	271,372288	5				

**INFLUENCIA DEL ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO.****Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (+,-)**

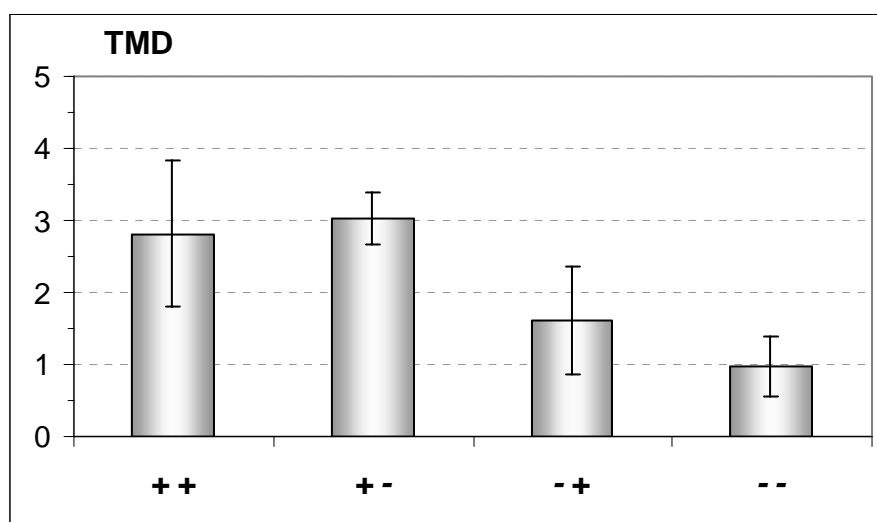
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,00156817	1	0,00156817	<b>0,0001233</b>	0,9916722	<b>7,70864972</b>
Dentro de los grupos	50,8734927	4	12,7183732			
Total	50,8750608	5				

**Análisis de varianza de un factor: (-,+) - (-,-)**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,0871215	1	0,0871215	<b>0,04266379</b>	0,84644757	<b>7,70864972</b>
Dentro de los grupos	8,168192	4	2,042048			
Total	8,2553135	5				

**Tabla CLII:** El análisis de varianza de la ED<sub>15</sub>, indica que si bien no existe diferencia entre fórmulas homólogas por la incorporación del almidón glicolato sódico, sí se produce por la presencia o no de HP $\beta$ -ciclodextrina.

Sin embargo, y como se aprecia en la figura 116, la diferencia en los valores de tiempo medio de disolución (TMD) no es apreciable, debido a que la diferencia en los perfiles de disolución se produce en los primeros tiempos del ensayo, y a que en las cuatro formulaciones, el 50 % de la dosis es disuelta en menos de 5 minutos.



**Figura 116:** Eficacia de disolución a los 15 minutos (ED<sub>15</sub>). Fórmulas T y T/HP $\beta$ -CD: T-I (+,+), T-II (+,-), T-III (-,+), T-IV (-,-).

**INFLUENCIA DE LA HPβ-CICLODEXTRINA.****Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (-,+)**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	2,1636015	1	2,1636015	<b>3,44539082</b>	0,1370057	<b>7,70864972</b>
Dentro de los grupos	2,51187933	4	0,62796983			
Total	4,67548083	5				

**Análisis de varianza de un factor: (+,-) - (-,-)**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	6,24648067	1	6,24648067	51,4462256	0,00200061	7,70864972
Dentro de los grupos	0,48567067	4	0,12141767			
Total	6,73215133	5				

**INFLUENCIA DEL ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO.****Análisis de varianza de un factor: (+,+) - (+,-)**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	0,06222017	1	0,06222017	<b>0,13701558</b>	0,73003251	<b>7,70864972</b>
Dentro de los grupos	1,81644067	4	0,45411017			
Total	1,87866083	5				

**Análisis de varianza de un factor: (-,+) - (-,-)**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	0,606744	1	0,606744	<b>2,05482755</b>	0,22501862	<b>7,70864972</b>
Dentro de los grupos	1,18110933	4	0,29527733			
Total	1,78785333	5				

**Tabla CLIII:** El análisis de varianza del TMD, indica que no existe diferencia entre las formulaciones excepto entre las homólogas sin agente disgregante, cuando incorporamos a la formulación la HPβ-ciclodextrina.

Como conclusión del análisis realizado, podemos decir que la incorporación de la HPβ-ciclodextrina nos proporciona en las formulaciones objeto de nuestro estudio, T-I (+,+) y T-II (+,-) una adecuada disponibilidad de la Tetraciclina Clorhidrato, sin que se produzca una clara modificación de la disponibilidad por la presencia del agente disgregante; y que nos permite comenzar el estudio de estabilidad de la Tetraciclina Clorhidrato en dichas formulaciones, principal objetivo de nuestro estudio con este principio activo.

#### **IV.6.**

#### **ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FORMULACIONES T-HP $\beta$ CD**

#### **IV.6.1.**

#### **ESTABILIDAD QUÍMICA DE TETRACICLINA ·HCl**

**IV.6.1.1.- H.R. 75% - TEMPERATURA 40°C, (Tiempo de reposición: 6 meses).**• **FÓRMULA T-I (+,+).**

En la tabla CLIV, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

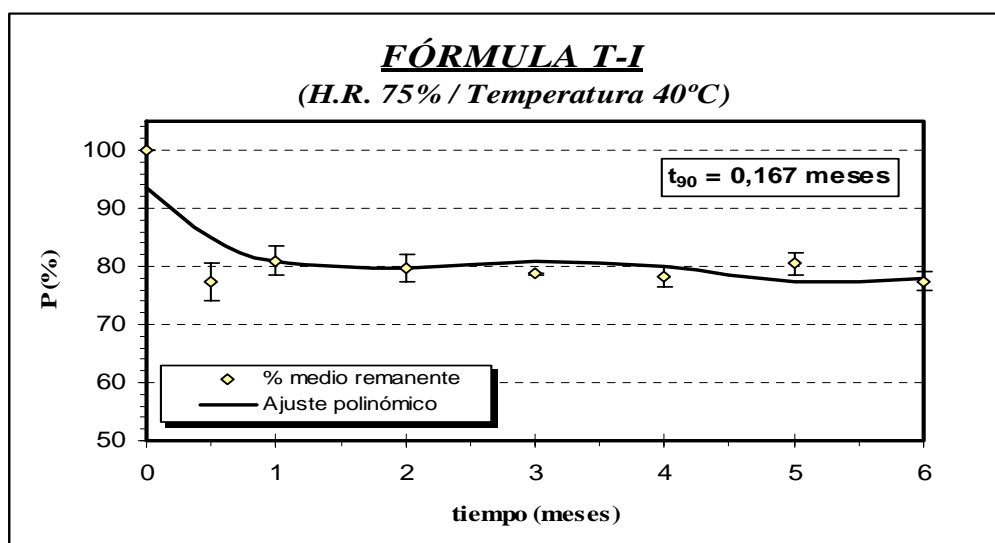
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	93,410
0,5	77,300	77,600	83,060	79,320	3,242	84,972
1	81,023	85,786	85,266	84,025	2,613	80,884
2	79,692	84,132	81,208	81,677	2,257	79,759
3	78,780	79,049	78,876	78,902	0,136	80,962
4	78,136	81,714	79,894	79,915	1,789	80,095
5	80,471	78,267	76,862	78,533	1,819	77,435
6	77,442	76,420	79,435	77,766	1,533	77,935

**Tabla CLIV:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 93,41 - 22,42 \cdot t + 12,38 \cdot t^2 - 2,681 \cdot t^3 + 0,1948 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 117.



**Fig. 117:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.



• **FÓRMULA T-II (+.-).**

En la tabla CLV, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

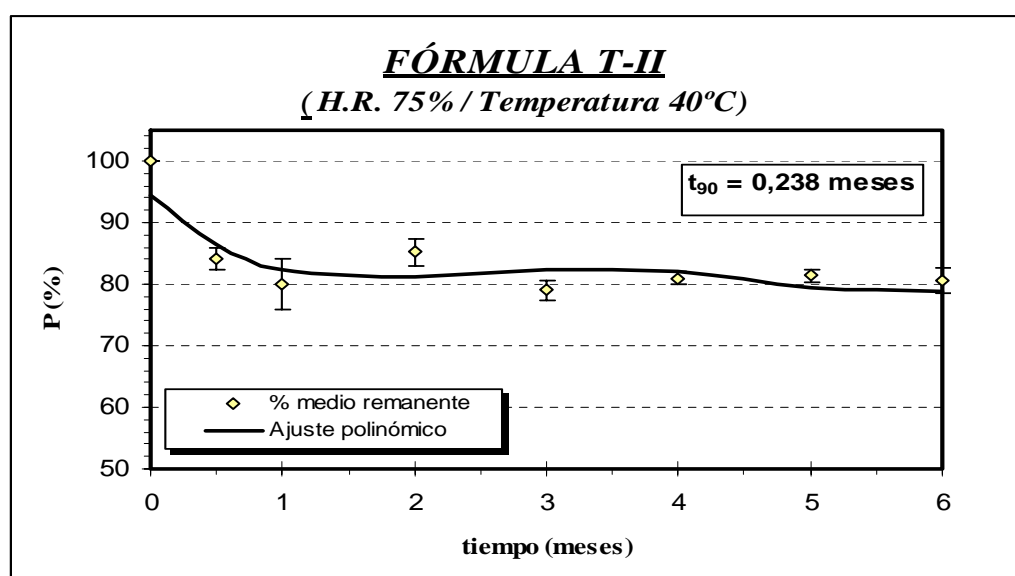
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	94,390
0,5	83,988	80,669	81,280	81,979	1,766	86,427
1	80,030	85,300	88,053	84,461	4,077	82,458
2	85,215	83,784	80,878	83,292	2,210	81,188
3	78,993	80,969	82,438	80,800	1,729	82,424
4	80,967	82,193	80,056	81,072	1,072	81,960
5	81,375	81,433	79,648	80,819	1,014	79,540
6	80,670	77,895	76,707	78,424	2,034	78,860

**Tabla CLV:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 94,39 - 20,97 \cdot t + 11,22 \cdot t^2 - 2,347 \cdot t^3 + 0,1646 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 178.



**Fig. 118:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

En la tabla CLVI, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

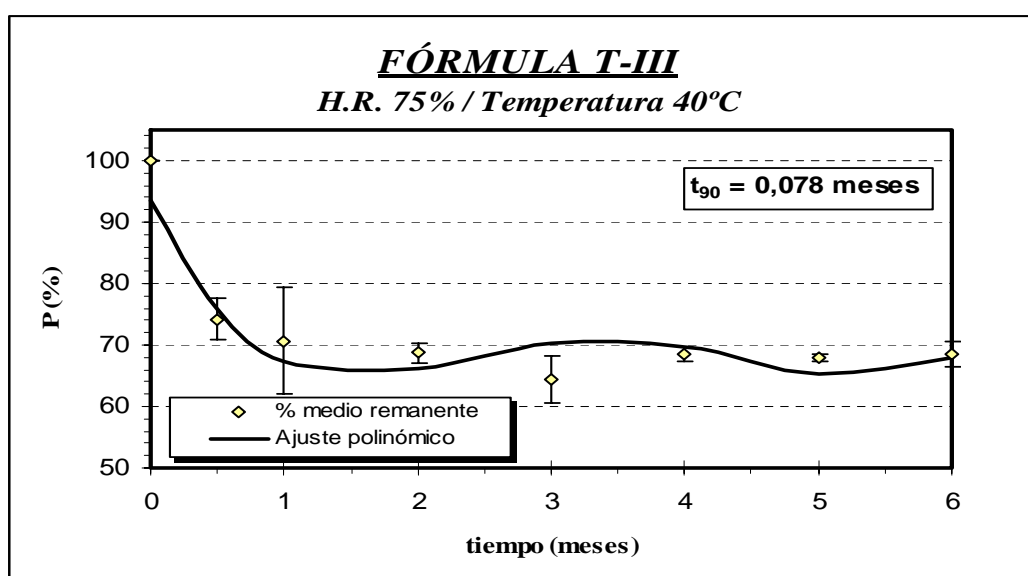
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	93,550
0,5	74,217	67,783	72,757	71,586	3,373	75,751
1	70,702	57,930	74,334	67,655	8,616	67,449
2	68,697	72,101	70,773	70,524	1,716	66,259
3	64,474	67,906	72,224	68,201	3,883	70,197
4	68,605	67,311	66,353	67,423	1,130	69,675
5	67,877	67,415	68,574	67,955	0,583	65,300
6	68,417	64,898	68,434	67,250	2,037	67,875

**Tabla CLVI:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 93,55 - 47,7 \cdot t + 27,02 \cdot t^2 - 5,846 \cdot t^3 + 0,4248 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 119.



**Fig. 119:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

En la tabla CLVII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

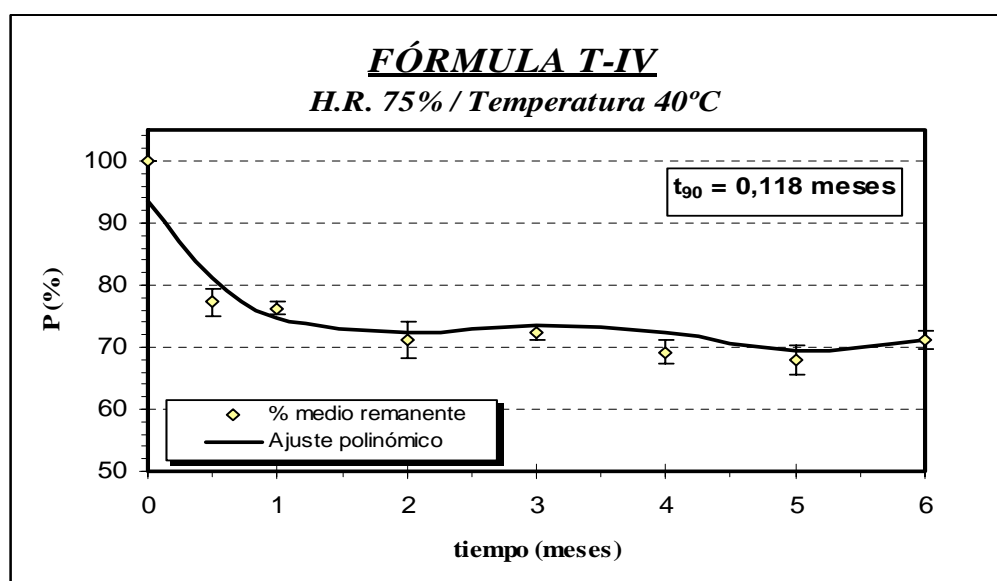
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	93,640
0,5	77,248	73,379	77,214	75,947	2,224	81,083
1	76,216	78,270	77,086	77,191	1,031	74,717
2	71,247	77,270	74,067	74,195	3,014	72,207
3	72,324	70,406	72,785	71,838	1,262	73,469
4	69,173	72,818	71,895	71,295	1,895	72,371
5	67,942	71,895	72,486	70,774	2,471	69,290
6	71,258	71,538	68,910	70,569	1,443	71,111

**Tabla CLVII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 93,64 - 32,97 \cdot t + 17,51 \cdot t^2 - 3,734 \cdot t^3 + 0,2712 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 120.



**Fig. 120:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

- **ESTABILIDAD QUÍMICA: H.R. 75% / 40°C, CONCLUSIONES PARCIALES.**

De la observación de los perfiles obtenidos tras realizar los ajustes polinómicos a partir de los resultados experimentales, podemos concluir que:

- La degradación del principio activo se produce durante los primeros estadíos con gran velocidad, evolucionando de forma más lenta, según va avanzando el tiempo de exposición de los comprimidos.

- El valor calculado de  $t_{90}$  es mayor en las formulaciones T-I y T-II, con HP $\beta$ -ciclodextrina, que el obtenido en las fórmulas T-III y T-IV, sin HP $\beta$ -ciclodextrina; si bien, estas diferencias no se pueden considerar concluyentes a la hora de valorar la influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina en la estabilidad química de la Tetraciclina Clorhidrato.

- Sí se observa diferencia en cuanto al perfil obtenido tras la representación gráfica del ajuste polinómico de los valores obtenidos en estudio de estabilidad. Las fórmulas sin HP $\beta$ -ciclodextrina (T-III y T-IV), sufren mayor degradación de principio activo respecto a sus fórmulas homólogas con HP $\beta$ -ciclodextrina (T-I y T-II); la cantidad de Tetraciclina Clorhidrato remanente al cabo de los 6 meses es cercano al 70% en las fórmulas T-III y T-IV, mientras que sus homólogas alcanzan cantidades cercanas al 80%.

- No se observa influencia o es insignificante en la degradación del principio activo por la presencia de almidón glicolato sódico.



**IV.6.1.2.- H.R. 65% - TEMPERATURA 25°C, (Tiempo de reposición: 6 meses).**• **FÓRMULA T-I (+,+).**

En la tabla CLVIII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

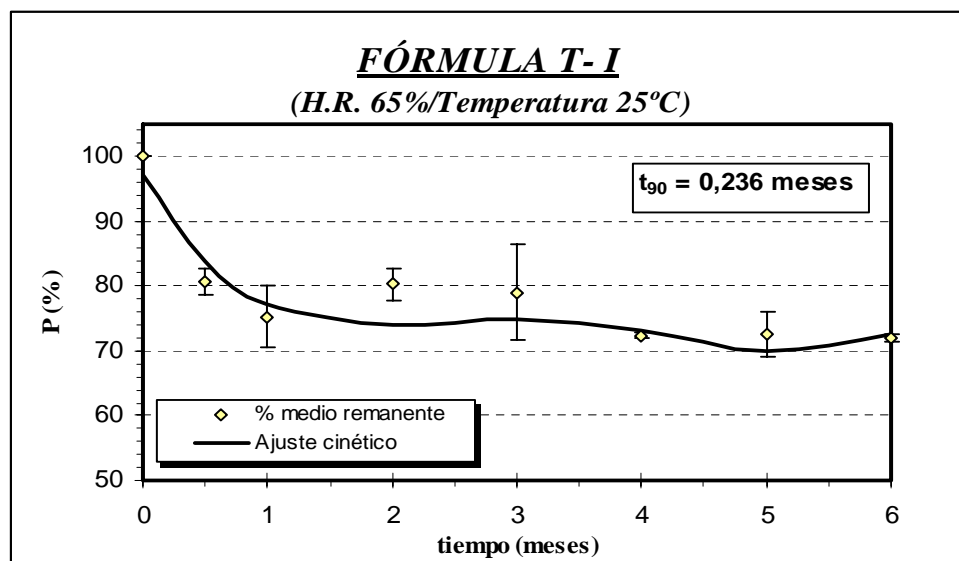
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	97,180
0,5	80,700	83,450	84,567	82,906	1,990	83,998
1	75,280	80,491	71,043	75,605	4,732	77,195
2	80,268	75,271	77,788	77,776	2,499	74,082
3	79,074	74,564	64,623	72,754	7,394	74,823
4	72,391	71,430	72,127	71,983	0,496	73,246
5	72,613	73,349	67,056	71,006	3,441	70,017
6	72,027	71,328	70,860	71,405	0,587	72,650

**Tabla CLVIII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 97,18 - 34,47 \cdot t + 18,08 \cdot t^2 - 3,88 \cdot t^3 + 0,2851 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 121.



**Fig. 121:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-II (+.-).**

En la tabla CLIX, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

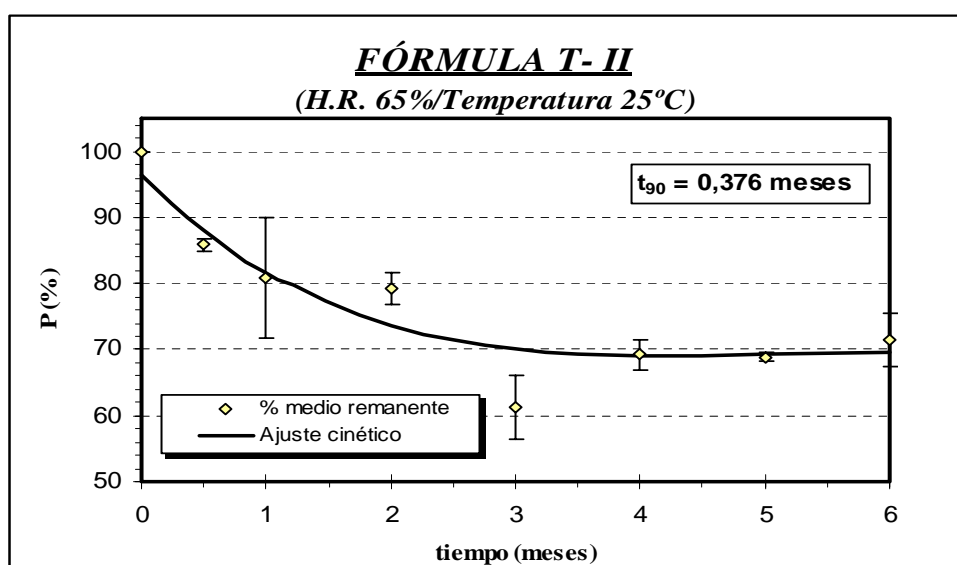
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	96,410
0,5	85,850	84,880	86,700	85,810	0,911	88,132
1	80,947	72,956	91,199	81,701	9,145	81,775
2	79,254	74,400	77,788	77,147	2,490	73,683
3	61,352	67,956	70,733	66,680	4,819	70,042
4	69,212	72,716	68,257	70,062	2,348	69,072
5	68,863	69,625	70,303	69,597	0,720	69,298
6	71,457	71,981	64,707	69,382	4,057	69,555

**Tabla CLIX:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 96,41 - 18,68 \cdot t + 4,458 \cdot t^2 - 0,4256 \cdot t^3 + 0,01286 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 122.



**Fig. 122:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

En la tabla CLX, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

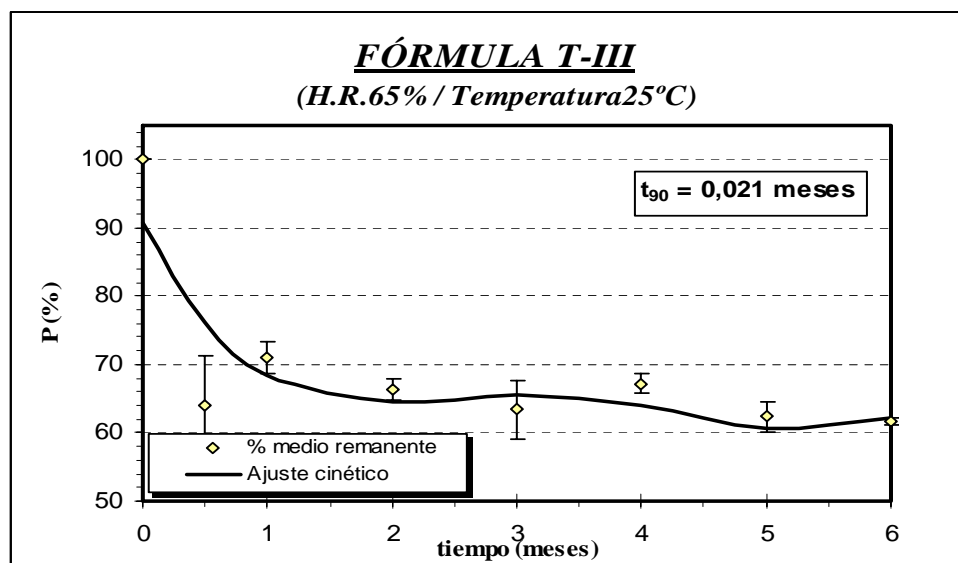
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolado s (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	90,790
0,5	63,890	63,610	76,500	68,000	7,363	76,148
1	71,043	75,874	73,131	73,349	2,423	68,440
2	66,411	66,912	69,385	67,569	1,592	64,657
3	63,429	56,048	63,457	60,978	4,270	65,512
4	67,244	64,552	65,967	65,921	1,347	64,121
5	62,340	58,397	61,953	60,897	2,173	60,653
6	61,661	62,823	62,067	62,184	0,590	62,321

**Tabla CLX:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 90,76 - 38,04 \cdot t + 19,18 \cdot t^2 - 4,084 \cdot t^3 + 0,2937 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 123.



**Fig. 123:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.



• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

En la tabla CLXI, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con valores individuales.

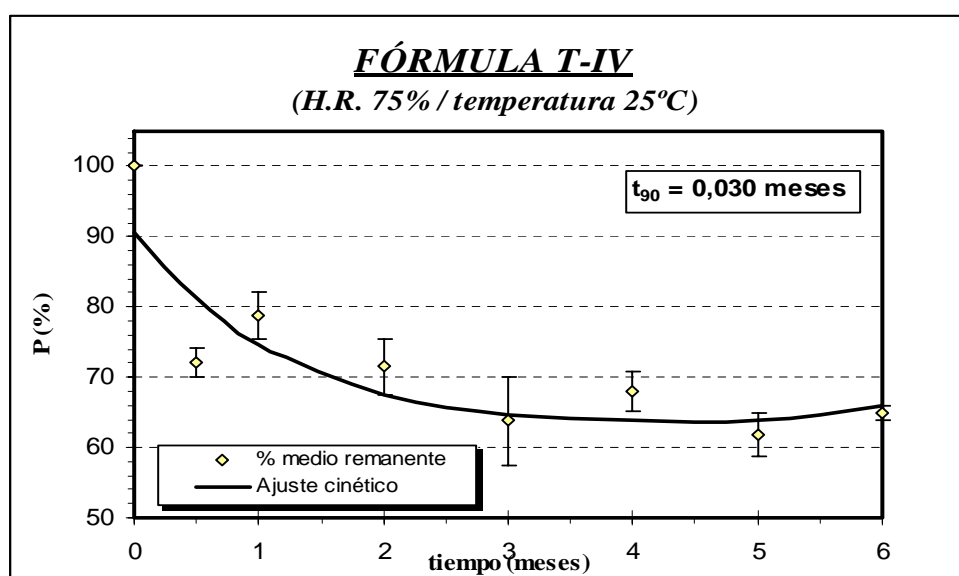
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	90,660
0,5	72,080	75,841	74,930	74,284	1,962	81,280
1	78,759	78,616	73,039	76,805	3,262	74,743
2	71,534	78,145	71,086	73,588	3,953	67,525
3	63,801	51,412	60,204	58,472	6,373	64,737
4	68,010	62,214	65,038	65,087	2,898	63,825
5	61,792	64,597	68,129	64,839	3,175	63,954
6	65,029	64,868	66,727	65,541	1,030	66,005

**Tabla CLXI:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valor del polinomio resultante siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 90,66 - 22,12 \cdot t + 7,272 \cdot t^2 - 1,141 \cdot t^3 + 0,07155 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 124.



**Fig. 124:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **ESTABILIDAD QUÍMICA: H.R. 65% / 25°C, CONCLUSIONES PARCIALES.**

De la observación de los perfiles obtenidos tras realizar los ajustes polinómicos a partir de los resultados experimentales, podemos concluir que:

- La degradación de Tetraciclina Clorhidrato se produce más rápidamente en los primeros puntos del período de reposición, en las formulaciones con almidón glicolato sódico, fórmulas T-I (+,+) y T-III (-,+).

- Se produce una diferencia significativa en los valores obtenidos de  $t_{90}$  entre las fórmulas con y sin HP $\beta$ -ciclodextrina, se obtienen valores superiores en las formulaciones T-I (+,+) y T-II (+,-).

- El porcentaje de Tetraciclina Clorhidrato remanente al final del periodo de reposición de los comprimidos es del orden de un 10% superior en las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina.



IV.6.1.3.- **RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, (Tiempo de reposición: 90 días).**• **FÓRMULA T-I (+,+).**

En la tabla CLXII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

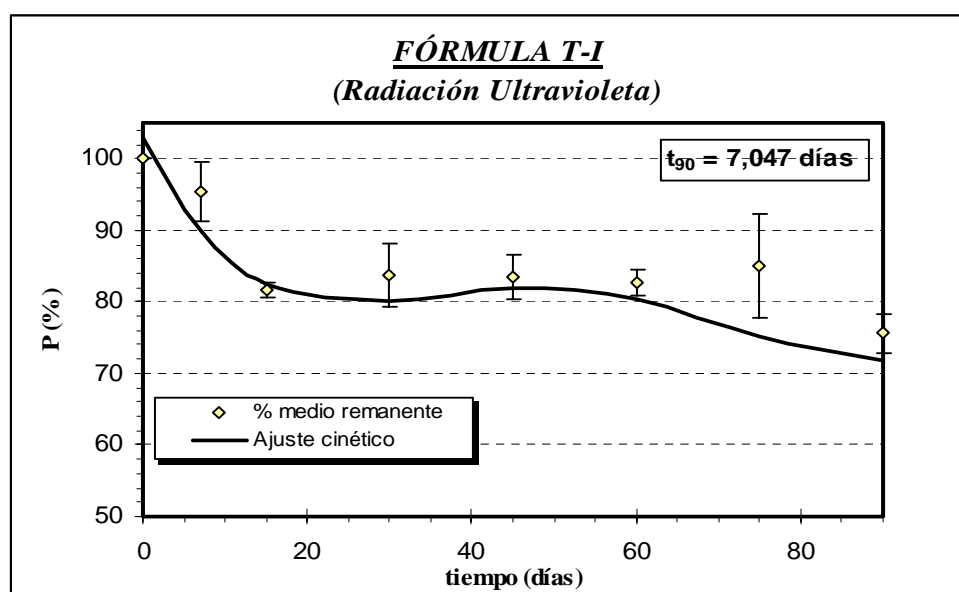
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	103,000
7	95,390	92,980	87,420	91,930	4,087	90,057
15	81,616	81,896	83,490	82,334	1,011	82,537
30	83,668	78,244	74,813	78,908	4,465	80,106
45	83,487	83,201	77,953	81,547	3,116	81,812
60	82,739	84,315	80,638	82,564	1,845	80,363
75	85,140	71,820	73,458	76,806	7,264	75,063
90	75,559	71,559	70,108	72,409	2,823	71,818

**Tabla CLXII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 103 - 2,384 \cdot t + 0,084 \cdot t^2 - 1,175 \cdot 10^{-3} \cdot t^3 + 5,432 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 125.



**Fig. 125:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-II (+.-).**

En la tabla CLXIII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

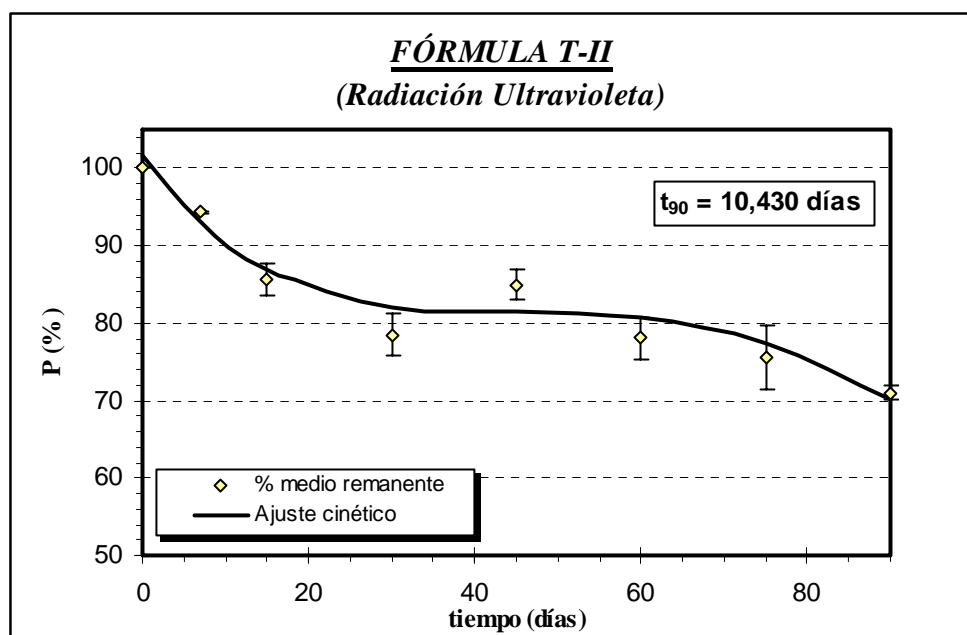
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	101,700
7	94,290	94,110	94,555	94,318	0,224	93,096
15	85,596	85,103	88,800	86,500	2,007	86,848
30	78,492	83,805	79,894	80,730	2,753	82,002
45	84,959	83,805	81,158	83,307	1,949	81,398
60	78,096	78,392	82,954	79,814	2,723	80,792
75	75,522	75,063	82,410	77,665	4,116	77,452
90	71,006	69,074	70,392	70,157	0,987	70,164

**Tabla CLXIII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 101,7 - 1,477 \cdot t + 0,038 \cdot t^2 - 3,969 \cdot 10^{-4} \cdot t^3 + 1,248 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 126.



**Fig. 126:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

En la tabla CLXIV, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

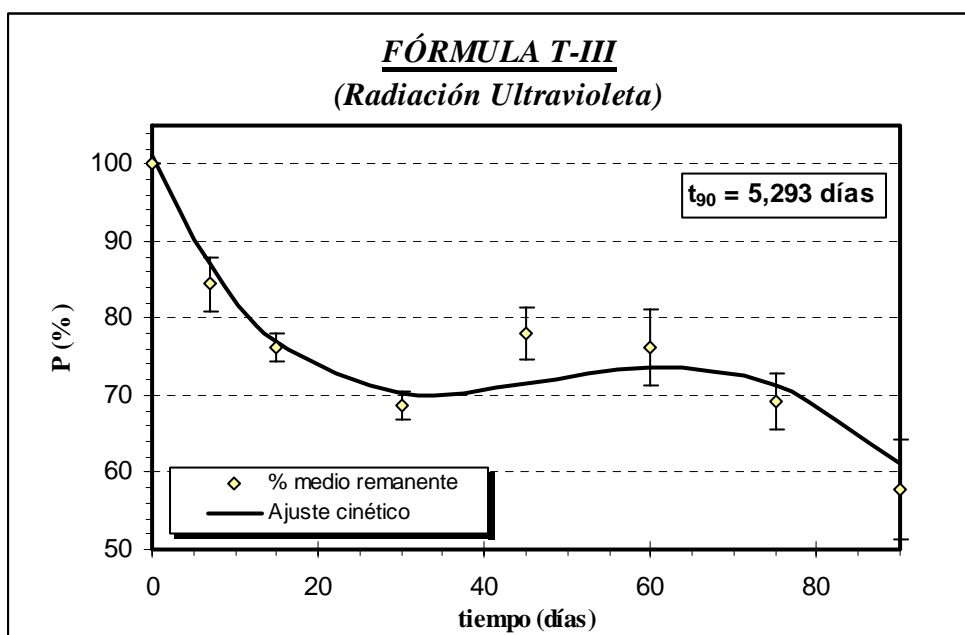
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	101,000
7	84,422	91,144	86,670	87,412	3,422	87,062
15	76,244	79,800	77,908	77,984	1,779	77,109
30	68,712	66,147	69,806	68,222	1,878	70,353
45	78,011	72,487	71,660	74,053	3,453	71,628
60	76,179	66,859	74,351	72,463	4,939	73,730
75	69,283	69,944	75,904	71,710	3,647	71,359
90	57,832	68,573	56,982	61,129	6,461	61,117

**Tabla CLXIV:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 101 - 2,398 \cdot t + 0,0621 \cdot t^2 - 5,906 \cdot 10^{-4} \cdot t^3 + 1,566 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 127.



**Fig. 127:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

En la tabla CLXV, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

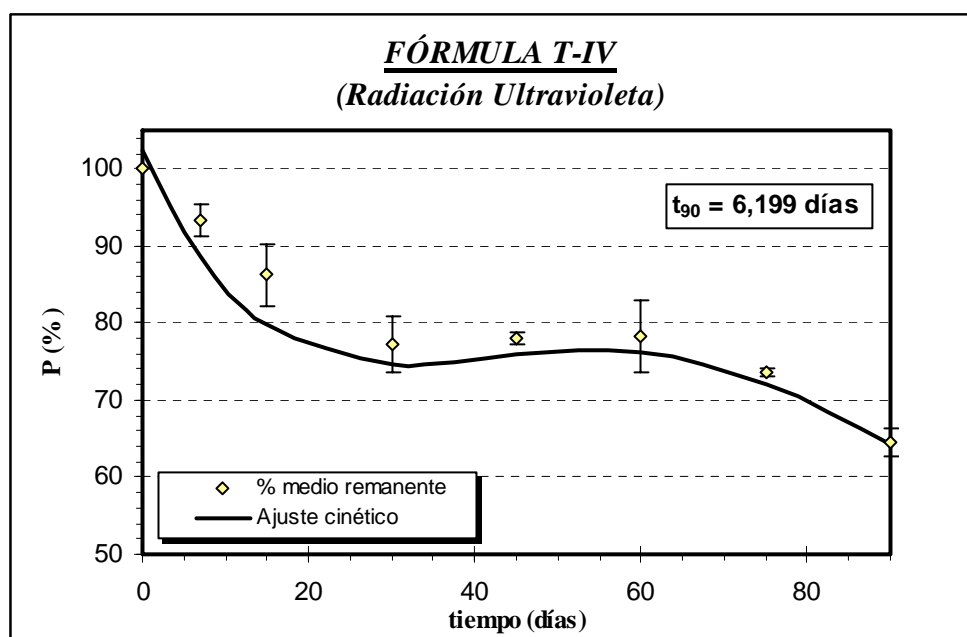
Tiempo (meses)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	102,400
7	93,320	91,900	89,050	91,423	2,175	88,761
15	86,220	78,450	84,390	83,020	4,062	79,737
30	77,208	70,863	76,937	75,003	3,588	74,654
45	78,046	78,863	77,203	78,037	0,830	75,890
60	78,239	73,719	68,969	73,642	4,635	76,148
75	73,563	72,942	73,956	73,487	0,511	72,087
90	64,530	62,167	65,665	64,121	1,785	64,328

**Tabla CLXV:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 102,4 - 2,413 \cdot t + 0,072 \cdot t^2 - 8,493 \cdot 10^{-4} \cdot t^3 + 3,209 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 128.



**Fig. 128:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

- **ESTABILIDAD QUÍMICA: R. ULTRAVIOLETA, CONCLUSIONES PARCIALES.**

De la observación de los perfiles obtenidos tras realizar los ajustes polinómicos a partir de los resultados experimentales, podemos concluir que:

- El valor calculado del parámetro  $t_{90}$  es menor para las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina, son más apreciables las diferencias comparando los propios perfiles obtenidos a partir de los polinomios calculados.

- Se observa en todos los casos que la degradación del principio activo se produce mayoritariamente en los primeros días, estabilizándose a mitad del periodo de reposición; para volver a aumentar la velocidad de degradación de la Tetraciclina Clorhidrato en la parte final del estudio de estabilidad.

- La cantidad de Tetraciclina Clorhidrato remanente a los 90 días de reposición es significativamente mayor en las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina que sus homólogas sin ciclodextrina.





IV.6.1.4.- **RADIACIÓN FLUORESCENTE, (Tiempo de reposición: 90 días).**• **FÓRMULA T-I (+,+).**

En la tabla CLXVI, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

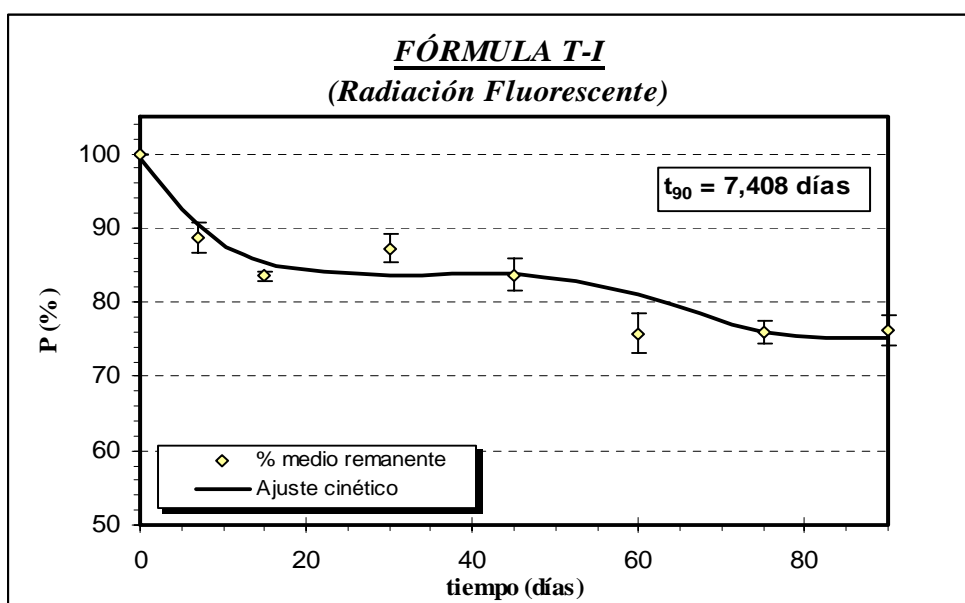
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	99,280
7	88,650	91,780	92,290	90,907	1,971	90,371
15	83,578	82,490	83,508	83,192	0,609	85,367
30	87,299	86,838	83,728	85,955	1,942	83,701
45	83,732	85,971	81,719	83,807	2,127	83,831
60	75,765	80,478	80,304	78,849	2,672	80,950
75	75,926	79,048	77,685	77,553	1,565	75,894
90	76,147	75,677	72,354	74,726	2,068	75,140

**Tabla CLXVI:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 99,28 - 1,662 \cdot t + 0,062 \cdot t^2 - 9,340 \cdot 10^{-4} \cdot t^3 + 4,644 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 129.



**Fig. 129:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-II (+.-).**

En la tabla CLXVII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

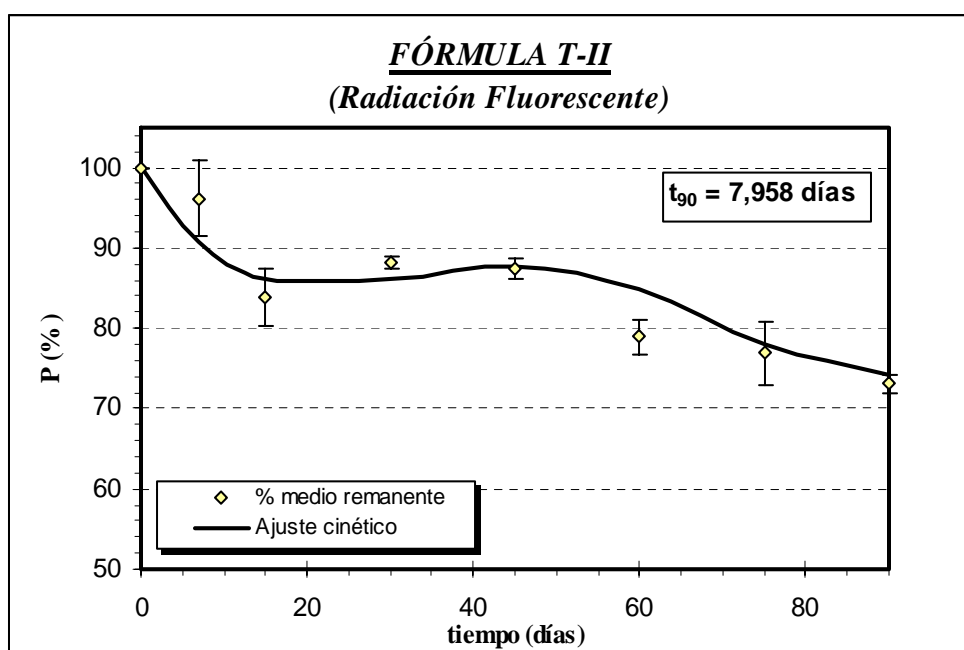
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	100,200
7	96,210	87,200	94,210	92,540	4,731	90,805
15	83,793	78,824	85,694	82,770	3,547	86,118
30	88,143	89,431	88,247	88,607	0,715	86,163
45	87,418	89,452	89,721	88,864	1,259	87,741
60	78,957	83,289	81,719	81,322	2,193	84,816
75	76,881	84,788	79,620	80,430	4,015	77,916
90	73,106	72,809	74,864	73,593	1,111	74,127

**Tabla CLXVII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 100,2 - 1,799 \cdot t + 0,072 \cdot t^2 - 1,110 \cdot 10^{-3} \cdot t^3 + 5,4 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 130.



**Fig. 130:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

En la tabla CLXVIII, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

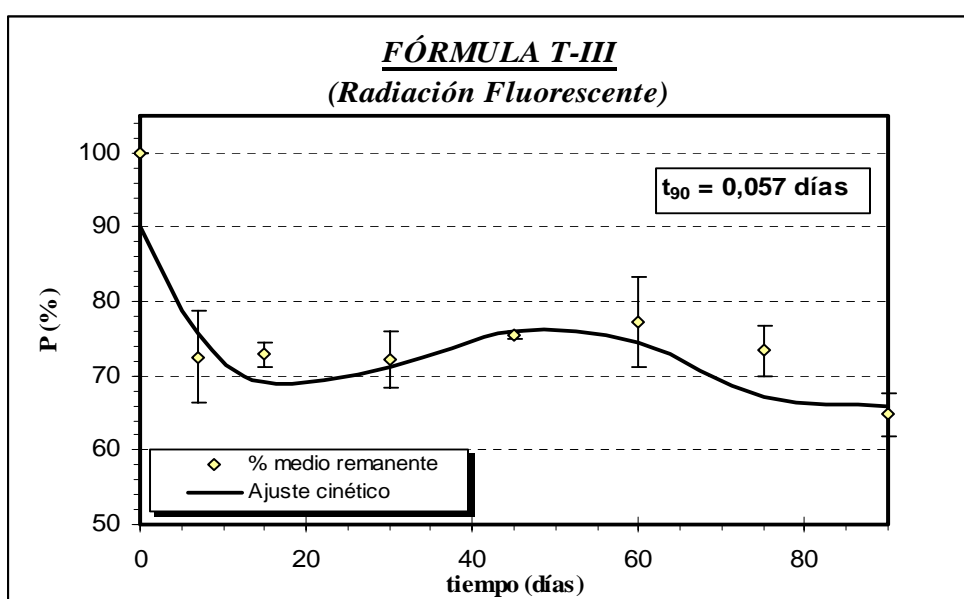
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolado s (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	90,160
7	72,580	61,280	71,390	68,417	6,209	75,769
15	72,898	70,777	73,915	72,530	1,601	69,113
30	72,225	70,920	78,147	73,764	3,851	71,101
45	75,404	74,487	74,578	74,823	0,505	76,040
60	77,152	65,426	74,056	72,211	6,077	74,398
75	73,346	66,600	70,901	70,282	3,415	67,185
90	64,811	69,151	63,807	65,923	2,840	65,963

**Tabla CLXVIII:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 90,16 - 2,793 \cdot t + 0,117 \cdot t^2 - 1,773 \cdot t^3 + 8,681 \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 131.



**Fig. 131:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

En la tabla CLXIX, se muestran las cantidades de principio activo remanente en función del tiempo durante el período de reposición de los comprimidos expresadas en porcentaje con respecto al valor inicial a  $t = 0$ . Se incluyen los valores extrapolados para cada tiempo a partir del ajuste polinómico realizado con los valores individuales.

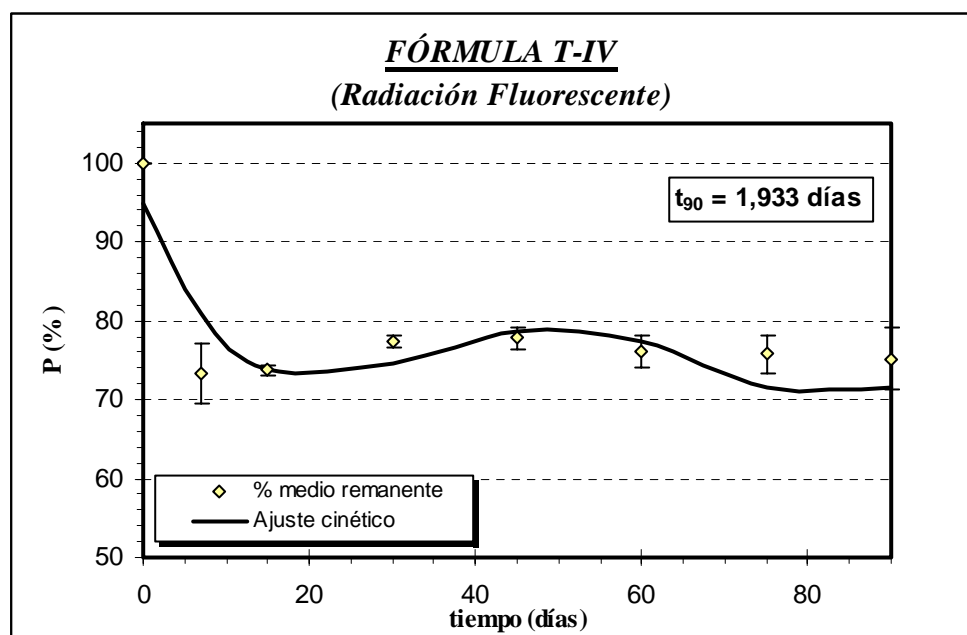
Tiempo (días)	Pr. Activo remanente (%)			Media (%)	S (n-1)	Extrapolados (%)
	1	2	3			
0	100,000	100,000	100,000	100,000	0,000	94,780
7	73,262	79,393	80,074	77,576	3,752	80,804
15	73,725	73,833	75,015	74,191	0,716	73,909
30	77,405	77,925	76,572	77,301	0,683	74,639
45	77,850	76,603	79,428	77,960	1,416	78,695
60	76,063	72,407	75,846	74,772	2,051	77,365
75	75,826	71,056	74,068	73,650	2,412	71,502
90	75,170	67,719	69,048	70,646	3,974	71,523

**Tabla CLXIX:** Principio activo remanente en función del tiempo de reposición.

Valores del polinomio resultante, siendo P el porcentaje de principio activo remanente y t el tiempo.

$$P(\%) = 94,78 - 2,677 \cdot t + 0,108 \cdot t^2 - 1,611 \cdot 10^{-3} \cdot t^3 + 7,872 \cdot 10^{-6} \cdot t^4$$

El perfil resultante ajustado de la función polinómica y los puntos experimentales, así como el valor extrapolado de  $t_{90}$  (degradación del 10%), se recogen en la figura 132.



**Fig. 132:** Perfil de estabilidad, valores medios  $\pm$  desv. est. y ajuste polinómico.

- **ESTABILIDAD QUÍMICA: R. FLUORESCENTE, CONCLUSIONES PARCIALES.**

De la observación de los perfiles obtenidos tras realizar los ajustes polinómicos a partir de los resultados experimentales, podemos concluir que:

- Se produce una gran degradación del principio activo en los primeros puntos del ensayo de estabilidad para las formulaciones T-III (-,+) y T-IV (-,-), mientras que la degradación del principio activo es mucho menor en dicho periodo para las formulaciones T-I (+,+) y T-II (+,-). Esto se traduce en los valores calculados de  $t_{90}$ , se obtienen valores inferiores de dicho parámetro en las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina.

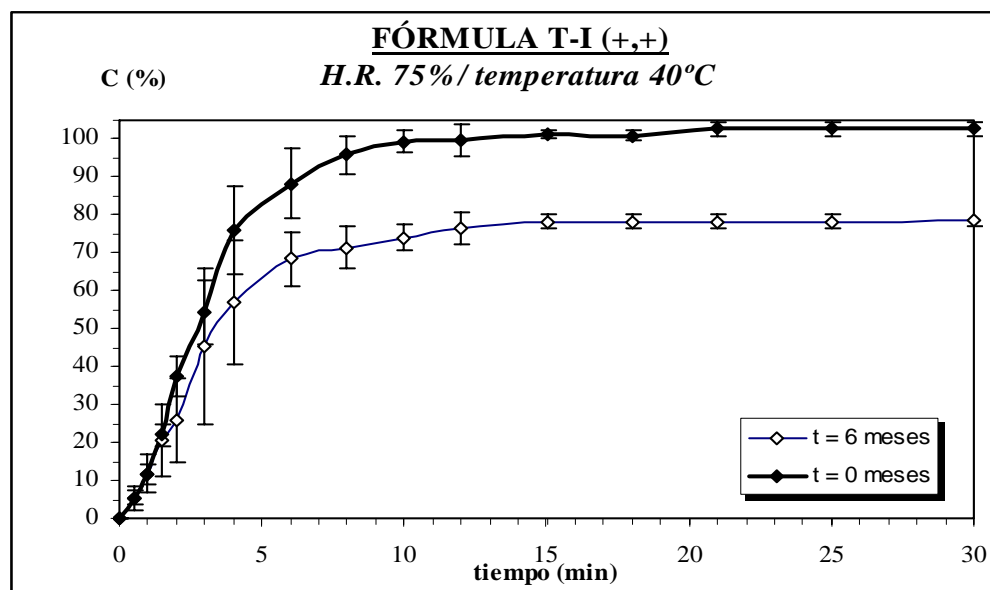
- La degradación de principio activo se produce de forma más pausada y constante según va transcurriendo el tiempo de reposición, se obtienen mayores porcentajes de principio activo remanente al final del estudio de estabilidad en las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina, del orden de más del 400%.

#### **IV.6.2.**

### **ESTABILIDAD FÍSICA DE COMPRIMIDOS**

IV.6.2.1.- **H.R. 75% - TEMPERATURA 40°C, (Tiempo de reposición: 6 meses).**• **FÓRMULA T-I (+,+).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 133:** Fórmula T-I, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXX se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

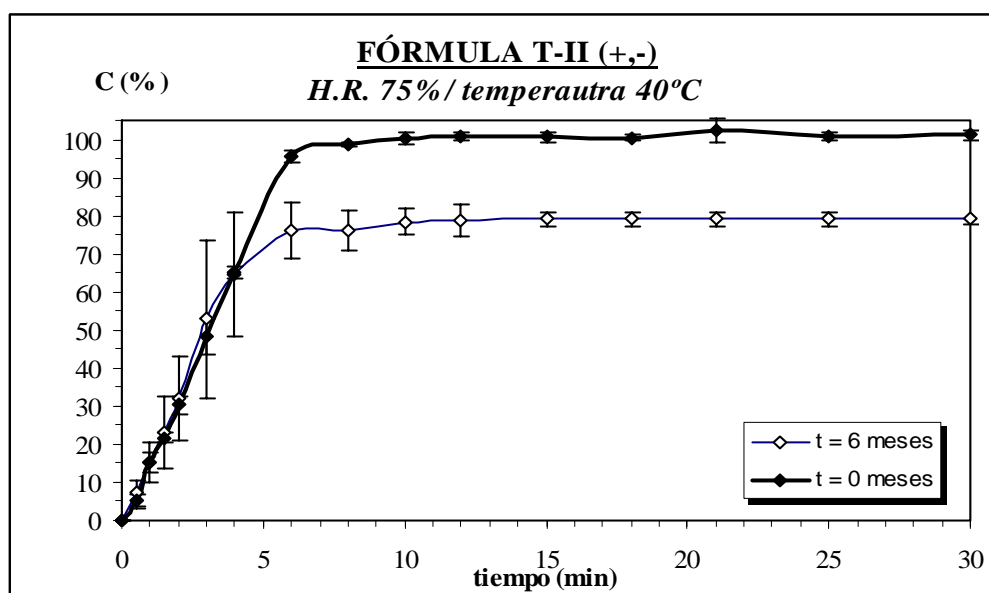
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	5,557±1,118	-0,848±0,098
Pendiente (b)	-0,647±0,047	1,061± 0,071
Número de puntos	13	10
Coef. de Correlación (r)	0,97217	0,98210
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94512	0,96453
t <sub>40</sub> (min)	2,273	3,295
t <sub>63,2</sub> (min)	3,523	6,343
ED <sub>15</sub>	78,929	60,411
ED <sub>30</sub>	90,619	69,368
TMD	2,814	9,189

**Tabla CLXX:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-I / H.R.75% / 40°C / 3 meses).



• **FÓRMULA T-II (+,-).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 134:** Fórmula T-II, perfiles de disolución en porcentaje (media  $\pm$  desv. est.) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

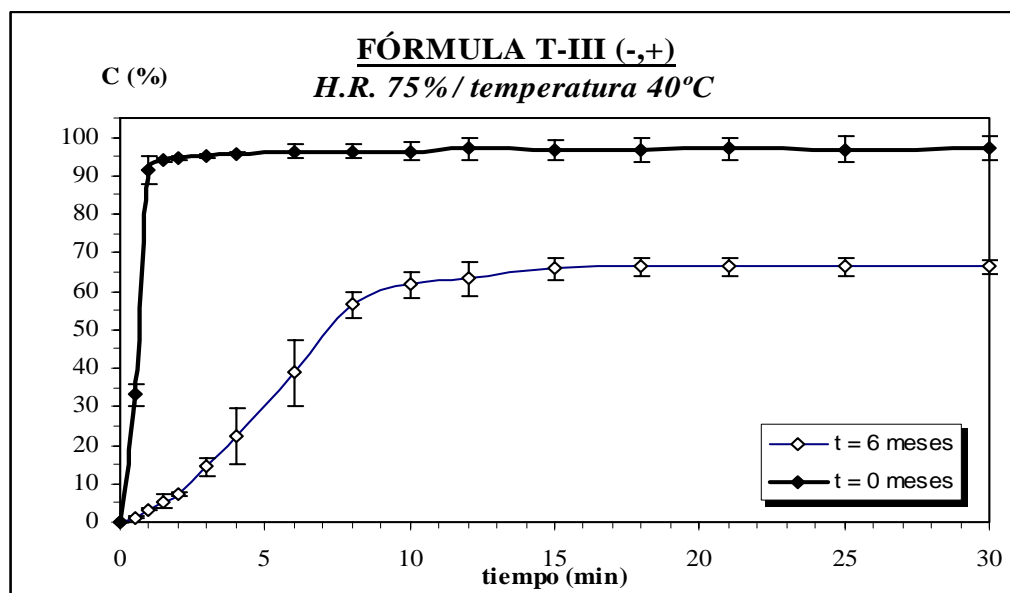
En la tabla CLXXI se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,867 $\pm$ 0,118	-0,737 $\pm$ 0,109
Pendiente (b)	1,708 $\pm$ 0,078	1,005 $\pm$ 0,079
Número de puntos	11	10
Coef. de Correlación (r)	0,99059	0,97580
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,98128	0,95219
t <sub>40</sub> (min)	2,173	2,776
t <sub>63,2</sub> (min)	3,220	5,412
ED <sub>15</sub>	78,762	64,867
ED <sub>30</sub>	89,939	72,003
TMD	3,018	8,399

**Tabla CLXXI:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-II / H.R. 75% / 40°C / 3 meses).

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 135:** Fórmula T-III, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

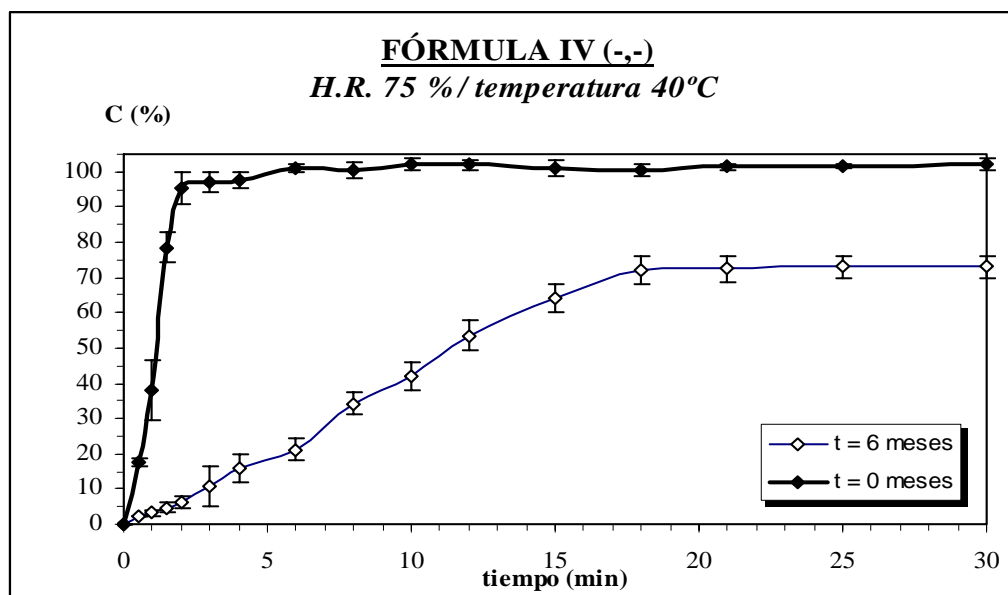
En la tabla CLXXII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	0,421±0,014	-1,487±0,077
Pendiente (b)	0,115±0,013	1,420±0,051
Número de puntos	9	11
Coef. de Correlación (r)	0,95497	0,99416
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,91197	0,98837
t <sub>40</sub> (min)	-	6,943
t <sub>63,2</sub> (min)	0,014	11,140
ED <sub>15</sub>	92,325	41,967
ED <sub>30</sub>	94,622	54,111
TMD	1,613	13,766

**Tabla CLXXII:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-III / H.R. 75% / 40°C / 6 meses).

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 136:** Fórmula T-IV, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXIII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,181±0,155	-1,523±0,051
Pendiente (b)	1,41551±0,126	1,250±0,026
Número de puntos	9	14
Coef. de Correlación (r)	0,97316	0,99725
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94705	0,99451
t <sub>40</sub> (min)	0,835	9,672
t <sub>63,2</sub> (min)	1,343	16,552
ED <sub>15</sub>	91,048	31,443
ED <sub>30</sub>	96,190	51,622
TMD	2,012	14,705

**Tabla CLXXIII:** Perfil de disolución en estabilidad física (T-IV / H.R. 75% / 40°C / 6 meses).

• **ESTABILIDAD FÍSICA, H.R. 75% / 40°C, CONCLUSIONES PARCIALES.**

- La cantidad remanente de principio activo se ve influenciada por la presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina en la formulación. Así los comprimidos T-I y T-II, con HP $\beta$ -ciclodextrina, mantienen cantidades de Tetraciclina Clorhidrato remanente cercanas al 80% y sin que se produzca una modificación sobre la cinética de disolución en sí, ya que en ambos perfiles, a  $t = 0$  y  $t = 6$  meses, se superponen los primeros puntos del ensayo, y se obtienen valores similares de  $t_{40}$  y  $t_{63,2}$ .

- La presencia del agente disgregante en estas formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina no afecta significativamente a la estabilidad física del principio activo, si bien la fórmula T-I, con almidón glicolato sódico, presenta mejores valores en los parámetros amodelísticos calculados, ED y TMD.

- En las fórmulas T-III y T-IV, sin HP $\beta$ -ciclodextrina, se produce una mayor degradación del principio activo, en torno al 30%, se modifica además la cinética de disolución, circunstancia que se observa en el perfil de disolución y en los valores calculados de los distintos tiempos, así como de los parámetros ED y TMD. La presencia de almidón glicolato sódico, sin ser un factor determinante, favorece el proceso de disolución de la formulación T-III.

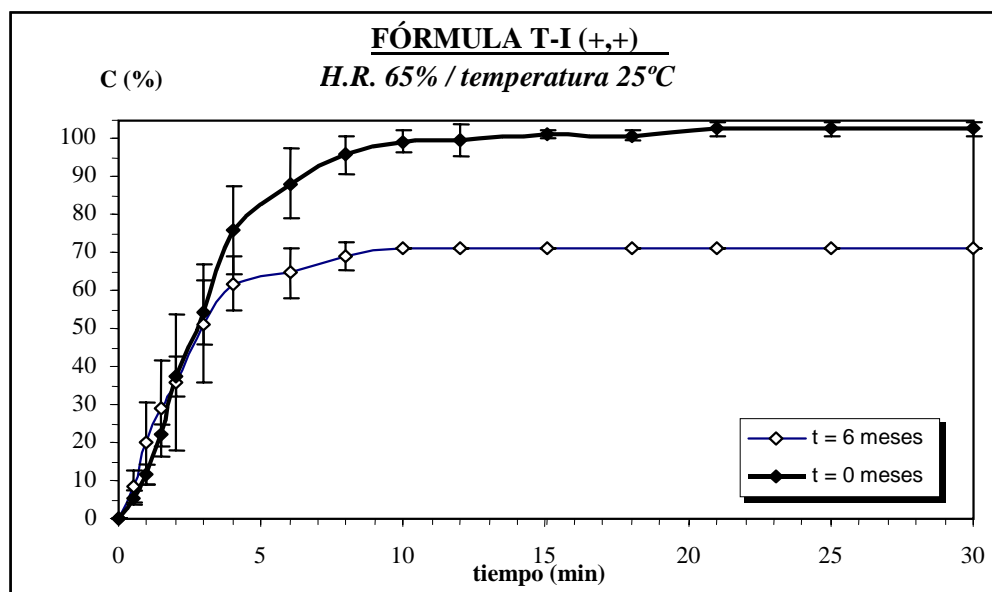


**IV.6.2.2.- H.R. 65% - TEMPERATURA 25°C, (Tiempo de reposición: 6 meses).**

- **FÓRMULA T-I (+,+).**

• **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 137:** Fórmula T-I, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXIV se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	5,557±1,118	-0,622±0,100
Pendiente (b)	-0,647±0,047	0,846±0,073
Número de puntos	13	10
Coef. de Correlación (r)	0,97217	0,97119
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94512	0,94321
t <sub>40</sub> (min)	2,273	2,460
t <sub>63,2</sub> (min)	3,523	5,440
ED <sub>15</sub>	78,929	63,579
ED <sub>30</sub>	90,619	69,845
TMD	2,814	9,046

**Tabla CLXXIV:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-I / H.R. 65% / 25°C / 6 meses).

• **FÓRMULA T-II (+,-).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:

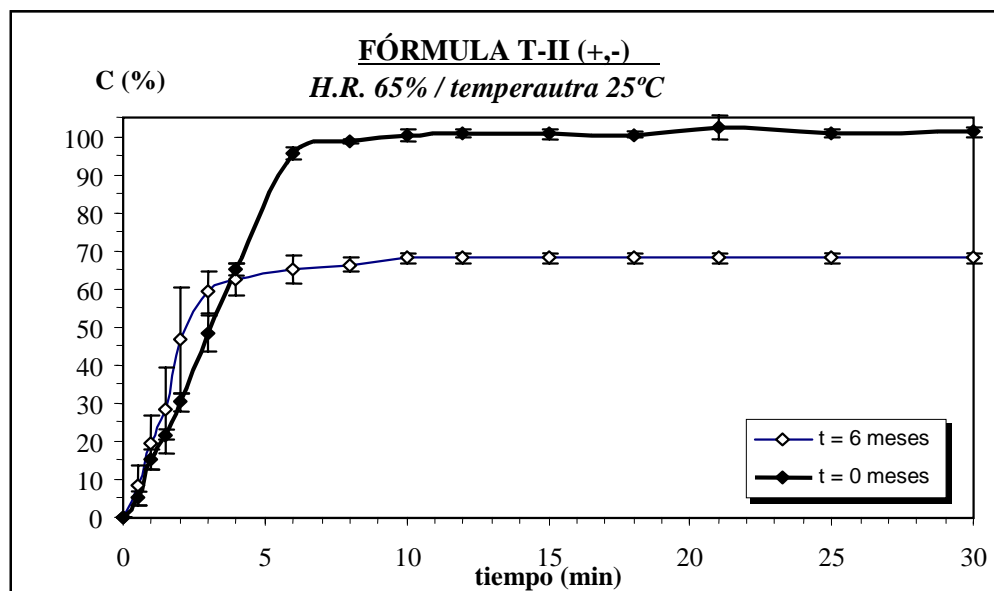


Fig. 138: Fórmula T-II, perfiles de disolución en porcentaje (media  $\pm$  desv. est.) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

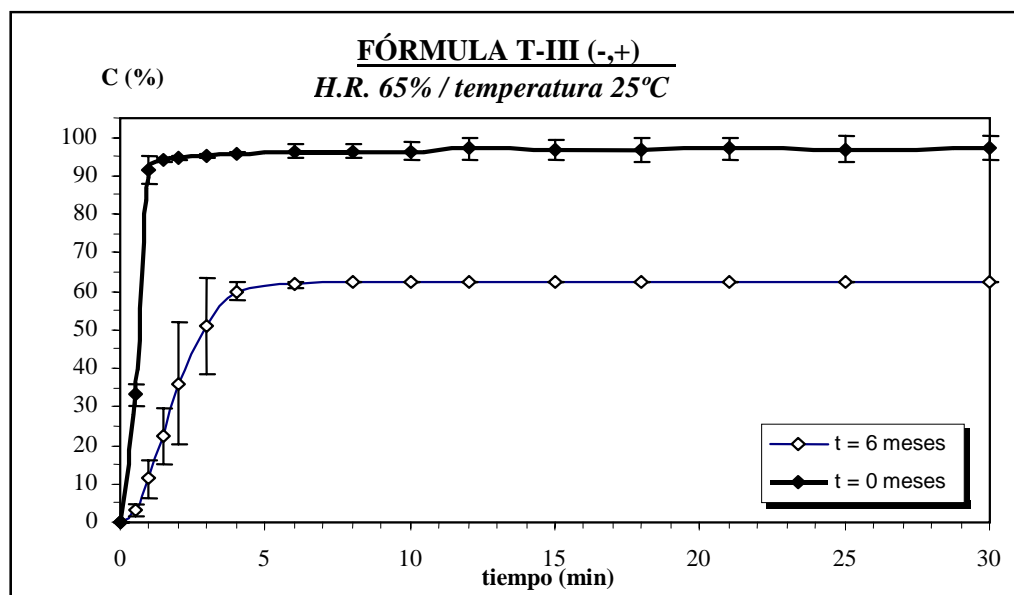
En la tabla CLXXV se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,867 $\pm$ 0,118	-0,605 $\pm$ 0,143
Pendiente (b)	1,708 $\pm$ 0,078	0,859 $\pm$ 0,116
Número de puntos	11	9
Coef. de Correlación (r)	0,99059	0,94100
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,98128	0,88549
t <sub>40</sub> (min)	2,173	2,319
t <sub>63,2</sub> (min)	3,220	5,066
ED <sub>15</sub>	78,762	61,708
ED <sub>30</sub>	89,939	66,300
TMD	3,018	10,109

Tabla CLXXV: Perfil de disolución en estabilidad física ( T-II / H.R. 65% / 25°C / 6 meses).

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 139** Fórmula T-III, perfiles de disolución en porcentaje (*media  $\pm$  desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXVI se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

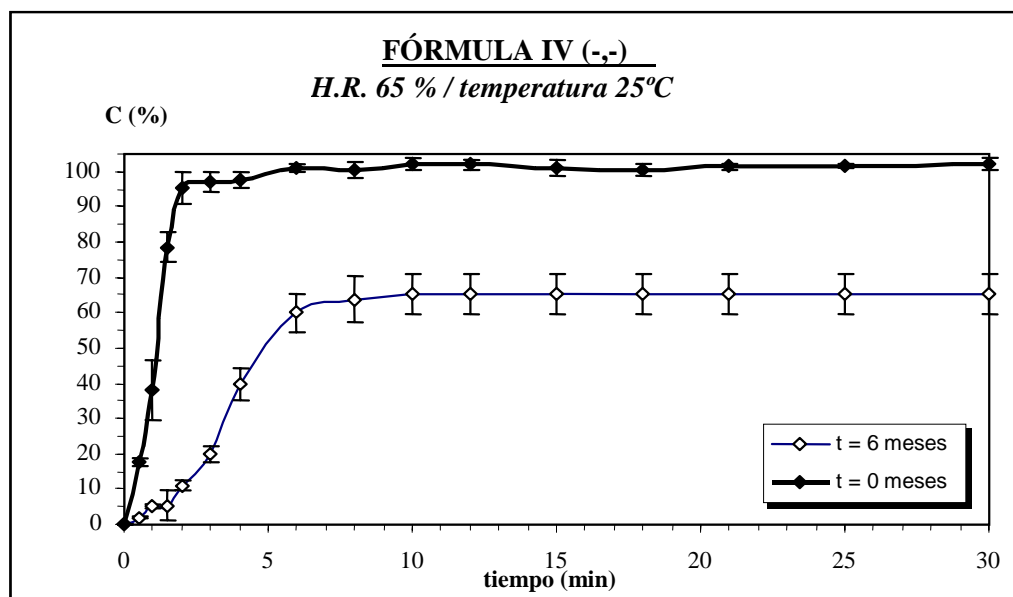
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	0,421 $\pm$ 0,014	4446 $\pm$ 0,174
Pendiente (b)	0,115 $\pm$ 0,013	-0,149 $\pm$ 0,017
Número de puntos	9	10
Coef. de Correlación (r)	0,95497	0,95080
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,91197	0,90402
t <sub>40</sub> (min)	-	-
t <sub>63,2</sub> (min)	0,014	2,358
ED <sub>15</sub>	92,325	55,557
ED <sub>30</sub>	94,622	59,915
TMD	1,613	12,025

**Tabla CLXXVI:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-III / H.R. 65% / 25°C / 6 meses).



• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

- **Aspecto externo.-** No se produce modificación en el color blanco moteado de los comprimidos, aunque aumenta la intensidad del moteado a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 140:** Fórmula T-IV, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 6 meses de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXVII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,181±0,155	4,309±0,262
Pendiente (b)	1,41551±0,126	-0,102±0,020
Número de puntos	9	11
Coef. de Correlación (r)	0,97316	0,85874
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94705	0,73744
t <sub>40</sub> (min)	0,835	-
t <sub>63,2</sub> (min)	1,343	2,107
ED <sub>15</sub>	91,048	50,772
ED <sub>30</sub>	96,190	59,915
TMD	2,012	12,217

**Tabla CLXXVII:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-IV / H.R.65% / 25°C / 6 meses).

• **ESTABILIDAD FÍSICA, H.R. 65% / 25°C, CONCLUSIONES PARCIALES.**

- La presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina en las formulaciones T-I (+,+) y T-II (-,+), influye favorablemente en la estabilidad física de los comprimidos, lo que se refleja en los perfiles obtenidos a  $t = 0$  y  $t = 6$  meses, estos presentan cinéticas similares en el proceso inicial de liberación del principio activo. No se observa influencia en ambas formulaciones por la presencia del almidón glicolato sódico.

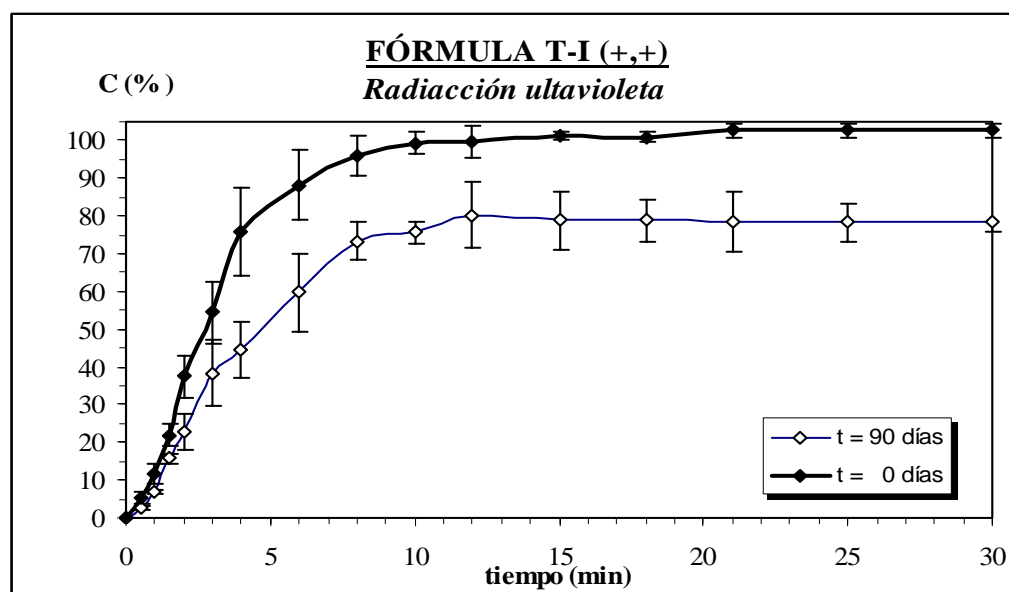
- En las fórmulas T-III (-,+) y T-IV (-,-), sin HP $\beta$ -ciclodextrina, se produce una disminución significativa de la velocidad de disolución del principio activo. Dicha variación queda reflejada en los valores de los parámetros calculados; mientras que no hay diferencia en los valores de  $t_{40\%}$  y  $t_{63,2\%}$  a  $t = 0$  y  $t = 6$  meses en las formulaciones con HP $\beta$ -ciclodextrina, sí se produce diferencia en las formulaciones sin HP $\beta$ -ciclodextrina. También se observan diferencias significativas en los valores de E.D. y TMD, mientras que con los comprimidos I (+,+) y II (+,-) se obtienen disminuciones de E.D. del orden del 20-25%, con las formulaciones sin HP $\beta$ -ciclodextrina, se obtienen reducciones de entre un 45 y un 50% con respecto al valor inicial.



#### IV.6.2.3.- RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, (Tiempo de reposición: 90 días).

##### • FÓRMULA T-I (+,+).

- **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo de tonalidad rojiza, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 141:** Fórmula T-I, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXVIII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

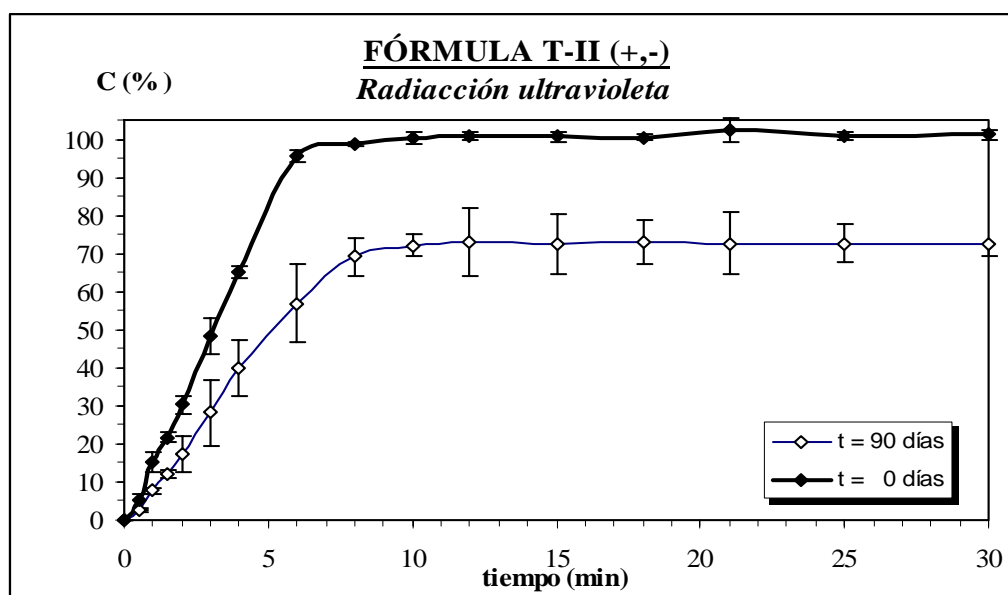
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	5,557±1,118	-1,069±0,098
Pendiente (b)	-0,647±0,047	1,297± 0,071
Número de puntos	13	10
Coef. de Correlación (r)	0,97217	0,98799
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94512	0,97614
t <sub>40</sub> (min)	2,273	3,974
t <sub>63,2</sub> (min)	3,523	6,671
ED <sub>15</sub>	78,929	58,087
ED <sub>30</sub>	90,619	64,492
TMD	2,814	10,652

**Tabla CLXXVIII:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-I / U.V. / 90 días).

• **FÓRMULA T-II (+,-).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo de tonalidad rojiza, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 142:** Fórmula T-II, perfiles de disolución en porcentaje(*media  $\pm$  desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXIX se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

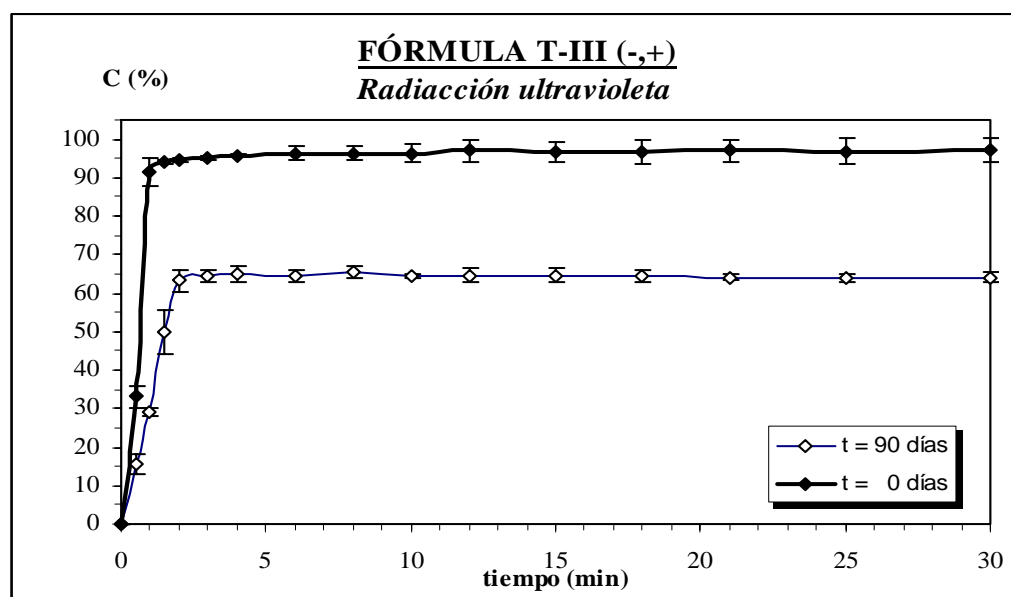
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,867 $\pm$ 0,118	-1,131 $\pm$ 0,071
Pendiente (b)	1,708 $\pm$ 0,078	1,280 $\pm$ 0,052
Número de puntos	11	10
Coef. de Correlación (r)	0,99059	0,99335
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,98128	0,98675
t <sub>40</sub> (min)	2,173	4,524
t <sub>63,2</sub> (min)	3,220	7,643
ED <sub>15</sub>	78,762	53,333
ED <sub>30</sub>	89,939	62,050
TMD	3,018	11,384

**Tabla CLXXIX:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-II / U.V. / 90 días).

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo de tonalidad rojiza, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 143:** Fórmula T-III, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXX se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

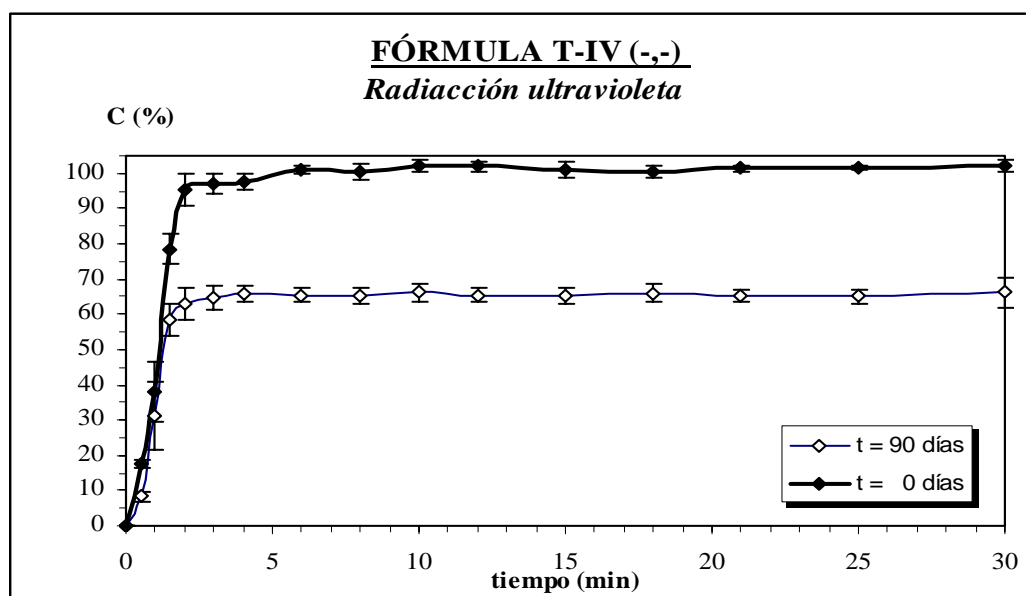
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	0,421±0,014	-0,388±0,157
Pendiente (b)	0,115±0,013	1,558±0,128
Número de puntos	9	9
Coef. de Correlación (r)	0,95497	0,85411
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,91197	0,72950
t <sub>40</sub> (min)	-	1,492
t <sub>63,2</sub> (min)	0,014	4,967
ED <sub>15</sub>	92,325	60,252
ED <sub>30</sub>	94,622	62,231
TMD	1,613	11,330

**TablaCLXXX:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-III / U.V. / 90 días).

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo de tonalidad rojiza, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 144:** Fórmula T-IV, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXXI se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,181±0,155	-0,502±0,199
Pendiente (b)	1,41551±0,126	1,205±0,272
Número de puntos	9	6
Coef. de Correlación (r)	0,97316	0,91141
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94705	0,83068
t <sub>40</sub> (min)	0,835	1,495
t <sub>63,2</sub> (min)	1,343	2,610
ED <sub>15</sub>	91,048	61,060
ED <sub>30</sub>	96,190	63,294
TMD	2,012	11,011

**Tabla CLXXXI:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-IV / U.V. / 90 días).

- **ESTABILIDAD FÍSICA, RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, CONCLUSIONES PARCIALES.**

- Las fórmulas T-I (+,+) y T-II (+,-), con HP $\beta$ -ciclodextrina, presentan una disminución en la velocidad de disolución en las primeras fases del proceso, lo que se traduce en los valores de  $t_{40\%}$  y  $t_{63,2\%}$  calculados, se mantiene el porcentaje de principio activo remanente cercano al 75%. La E.D. disminuye del orden del 30% con respecto al valor inicial, sin que se detecte influencia del agente disgregante.

- En las formulaciones T-III (-,+) y T-IV (-,-), sin HP $\beta$ -ciclodextrina, no se produce variación en el proceso de disolución en sí, pero la cantidad de principio activo remanente es significativamente menor, en torno al 60%; se obtienen modificaciones de E.D. y mayores valores de TMD que en las fórmulas I (+,+) y II (+,-). Tampoco se observan diferencias por la utilización del almidón glicolato sódico.

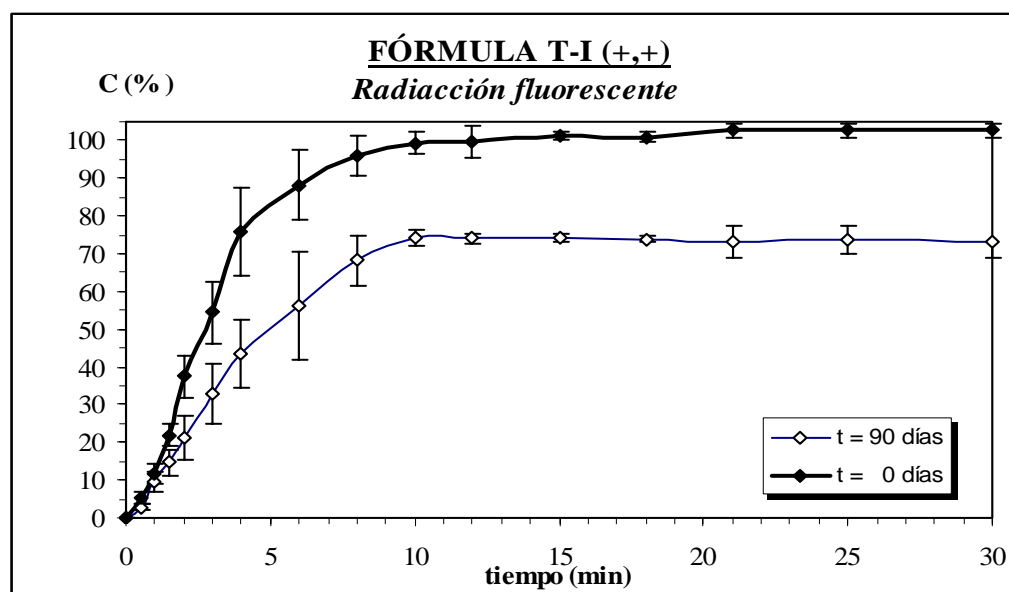




#### IV.6.2.4.- RADICIÓN FLUORESCENTE, (Tiempo de reposición: 90 días).

##### • FÓRMULA T-I (+,+).

- **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo a color pardo-amarillo, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.
- **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 145:** Fórmula T-I, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXXII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

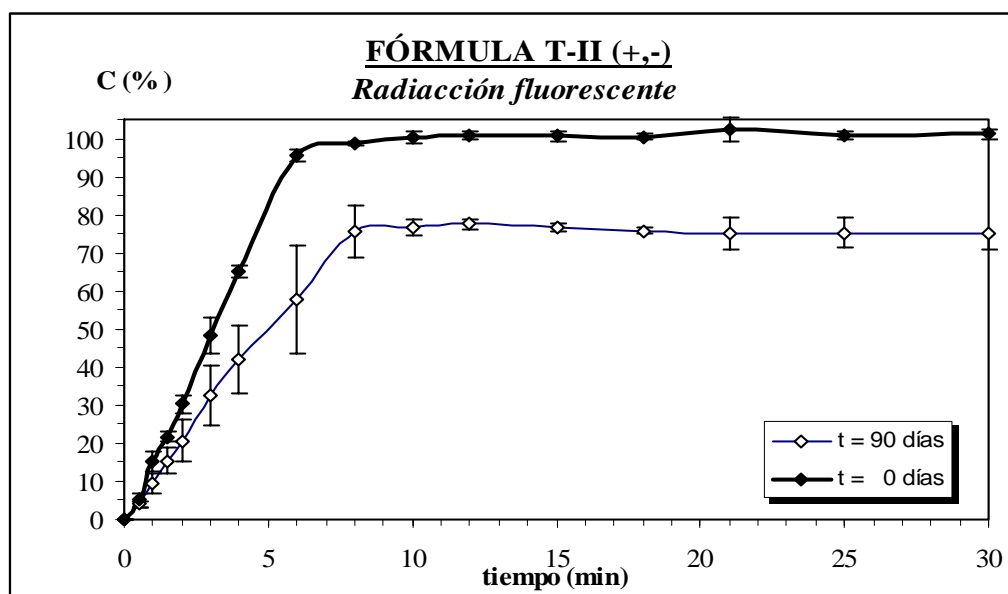
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	5,557±1,118	-0,962±0,050
Pendiente (b)	-0,647±0,047	1,097± 0,047
Número de puntos	13	9
Coef. de Correlación (r)	0,97217	0,99353
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94512	0,98710
t <sub>40</sub> (min)	2,273	4,085
t <sub>63,2</sub> (min)	3,523	7,536
ED <sub>15</sub>	78,929	54,771
ED <sub>30</sub>	90,619	63,221
TMD	2,814	11,033

**Tabla CLXXXII:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-I / Fluorescente / 90 días).

• **FÓRMULA T-II (+,-).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo a color pardo-amarillo, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 146:** Fórmula T-II, perfiles de disolución en porcentaje(*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXXIII se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

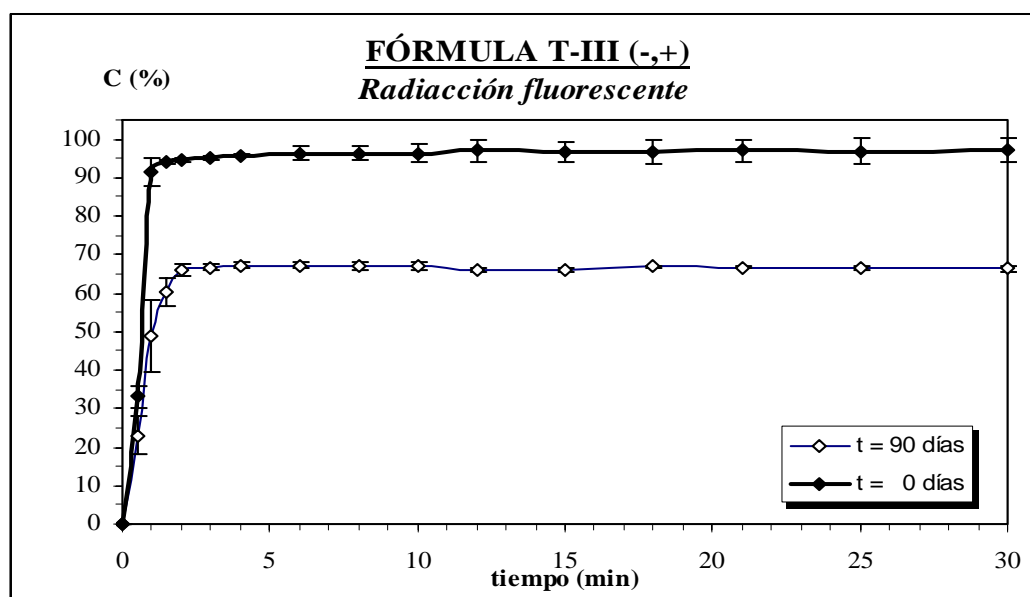
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,867±0,118	-0,977±0,079
Pendiente (b)	1,708±0,078	1,111±0,052
Número de puntos	11	11
Coef. de Correlación (r)	0,99059	0,99012
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,98128	0,98034
t <sub>40</sub> (min)	2,173	4,142
t <sub>63,2</sub> (min)	3,220	7,583
ED <sub>15</sub>	78,762	56,920
ED <sub>30</sub>	89,939	65,923
TMD	3,018	10,222

**Tabla CLXXXIII:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-II / Fluorescente / 90 días).

• **FÓRMULA T-III (-,+).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo a color pardo-amarillo, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 147:** Fórmula T-III, perfiles de disolución en porcentaje (*media  $\pm$  desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXXIV se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

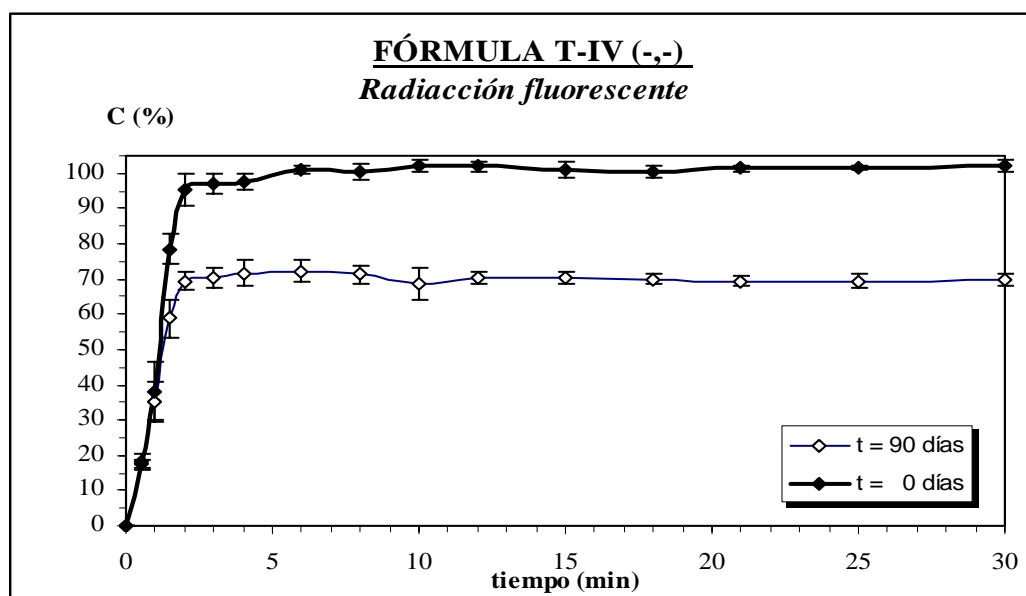
CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	0,421 $\pm$ 0,014	-0,246 $\pm$ 0,126
Pendiente (b)	0,115 $\pm$ 0,013	0,542 $\pm$ 0,139
Número de puntos	9	7
Coef. de Correlación (r)	0,95497	0,86652
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,91197	0,75087
t <sub>40</sub> (min)	-	0,825
t <sub>63,2</sub> (min)	0,014	2,845
ED <sub>15</sub>	92,325	63,356
ED <sub>30</sub>	94,622	64,496
TMD	1,613	10,650

**Tabla CLXXXIV:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-III / Fluorescente / 90 días).

• **FÓRMULA T-IV (-,-).**

• **Aspecto externo.-** El color blanco moteado de los comprimidos sufre un oscurecimiento homogéneo a color pardo-amarillo, siendo más intenso con el tiempo de exposición, intensidad del moteado cambia a tono marrón rojizo oscuro.

• **Velocidad de disolución.-** Los perfiles de disolución resultantes al comienzo y al final del período de reposición se representan en la siguiente gráfica:



**Fig. 148:** Fórmula T-IV, perfiles de disolución en porcentaje (*media ± desv. est.*) a tiempo cero y tras 90 días de reposición en las condiciones indicadas.

En la tabla CLXXXV se resume de forma comparativa los datos numéricos resultantes del ajuste del modelo cinético de Weibull a los datos de disolución resultantes, así como los parámetros amodelísticos calculados.

CINÉTICA DE WEIBULL	INICIAL (t = 0 meses)	FINAL (t = 6 meses)
Ordenada en el origen (a)	-0,181±0,155	-0,326±0,139
Pendiente (b)	1,41551±0,126	0,760±0,154
Número de puntos	9	7
Coef. de Correlación (r)	0,97316	0,91032
Coef. de determinación (r <sup>2</sup> )	0,94705	0,82868
t <sub>40</sub> (min)	0,835	1,109
t <sub>63,2</sub> (min)	1,343	2,684
ED <sub>15</sub>	91,048	66,196
ED <sub>30</sub>	96,190	67,847
TMD	2,012	9,645

**Tabla CLXXXV:** Perfil de disolución en estabilidad física ( T-IV / Fluorescente / 90 días).

- **ESTABILIDAD FÍSICA, RADIACIÓN FLUORESCENTE, CONCLUSIONES PARCIALES.**

- Las fórmulas T-I (+,-) y T-II (+,-) ven ralentizado su proceso de disolución principalmente al comienzo del ensayo y es menor la degradación del principio activo al final de éste. Las fórmulas T-III (-,+) y T-IV (-,-) no sufren variación en el proceso pero la cantidad de principio activo remanente es menor.

- En ningún caso se produce una variación en la disolución del principio activo por acción del almidón glicolato sódico.

- Como se observa con la radiación U.V., la presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina, proporciona una mejora de la estabilidad de la formulación aunque provoca una modificación del perfil de disolución, se observa una disminución en la velocidad inicial de liberación. Este efecto es contrario a lo que se observa en los estadios de estabilidad frente a la humedad y la temperatura.

#### **IV.6.3.**

### **ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS**

**IV.6.3.1.**

**ESTABILIDAD QUÍMICA**



En la siguiente tabla se muestran los valores de porcentaje final de principio activo remanente al final del período de reposición y el valor inicial para cada una de las formulaciones, tomando como 100% la dosificación teórica de principio activo.

<b>PORCENTAJE FINAL DE P.A. REMANENTE</b>						
<b><u>FÓRMULA T-I (+,+)</u></b>						
CONDICIONES DE REPOSICIÓN	1	2	3	Media	desv. est.	I.C.
Iniciales	102,306	101,324	104,854	102,828	1,822	2,062
75/40 (6 meses)	77,442	76,420	79,435	77,766	1,533	1,735
65/25 (6 meses)	72,027	71,328	70,860	71,405	0,587	0,665
U.V. (3 meses)	75,559	71,559	70,108	72,409	2,823	3,195
FL. (3 meses)	76,147	75,677	72,354	74,726	2,068	2,340
<b><u>FÓRMULA T-II (+,-)</u></b>						
CONDICIONES DE REPOSICIÓN	1	2	3	Media	desv. est.	I.C.
Iniciales	102,302	100,432	100,456	101,063	1,073	1,214
75/40 (6 meses)	80,670	77,895	76,707	78,424	2,034	2,301
65/25 (6 meses)	71,457	71,981	64,707	69,382	4,057	4,591
U.V. (3 meses)	71,006	69,074	70,392	70,157	0,987	1,117
FL. (3 meses)	73,106	72,809	74,864	73,593	1,111	1,257
<b><u>FÓRMULA T-III (-,+)</u></b>						
CONDICIONES DE REPOSICIÓN	1	2	3	Media	desv. est.	I.C.
Iniciales	96,808	94,470	100,515	97,264	3,048	3,449
75/40 (6 meses)	68,417	64,898	67,434	66,916	1,816	2,055
65/25 (6 meses)	61,661	62,823	62,067	62,184	0,590	0,667
U.V. (3 meses)	57,832	68,573	56,982	61,129	6,461	7,311
FL. (3 meses)	64,811	69,151	63,807	65,923	2,840	3,214
<b><u>FÓRMULA T-IV (-,-)</u></b>						
CONDICIONES DE REPOSICIÓN	1	2	3	Media	desv. est.	I.C.
Iniciales	103,772	101,533	100,580	101,962	1,639	1,854
75/40 (6 meses)	71,258	71,538	68,910	70,569	1,443	1,633
65/25 (6 meses)	65,029	64,868	66,541	65,479	0,923	1,044
U.V. (3 meses)	64,530	62,167	65,665	64,121	1,785	2,019
FL. (3 meses)	75,170	67,719	69,048	70,646	3,974	4,497

**Tabla CLXXXVI:** Porcentaje final de p.a. remanente. Valores individuales, media, desv. est. e intervalo de confianza (p = 0,05).



IV.6.3.1.1. Análisis comparativo por formulaciones.· *Fórmula T-I (+,+).*

Valores obtenidos de porcentaje final de principio activo remanente al final del período de reposición en las distintas condiciones:

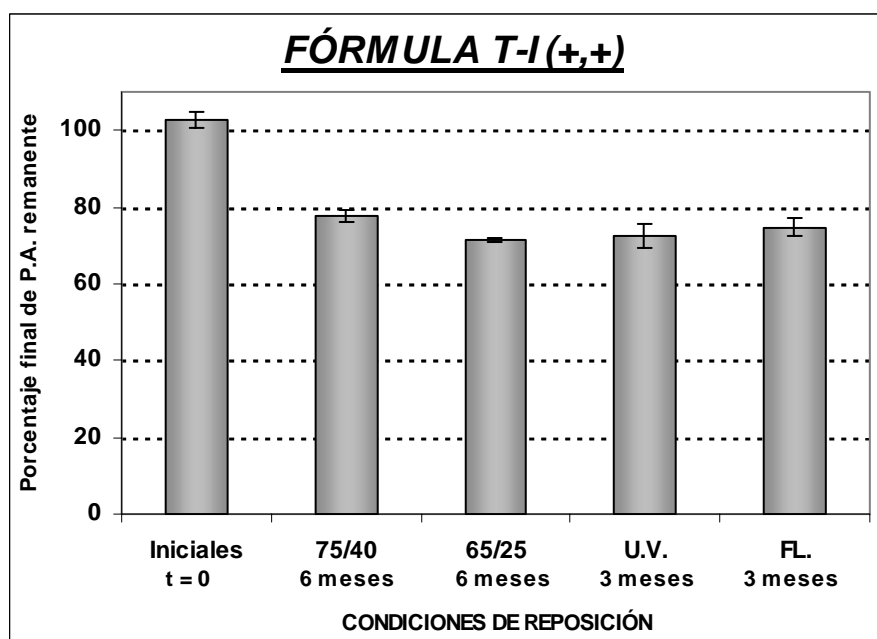


Fig. 149: Porcentaje final de p.a. remanente. (media ± I.C.)

Con el fin de estudiar, la posible influencia de las condiciones de reposición sobre la estabilidad química del principio activo, se realizó un análisis de varianza del total de los datos individuales. Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

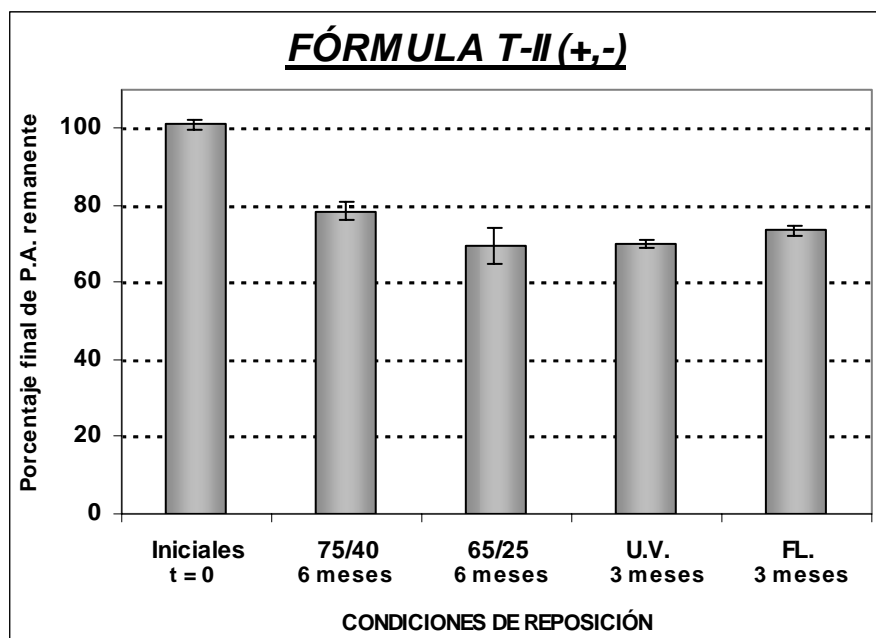
Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-I (+,+) / CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	2055,83115	4	513,957787	140,729796	9,579E-09	3,47804985
Dentro de los grupos	36,5208933	10	3,65208933			
Total	2092,35204	14				

Tabla CLXXXVII: Análisis de varianza porcentaje final de p.a. remanente de la fórmula T-I (+,+).

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que existe una diferencia estadísticamente significativa y por tanto, se demuestra la influencia de las cuatro condiciones de reposición.

· **Fórmula T-II (+,-).**

Valores obtenidos de porcentaje final de principio activo remanente al final del período de reposición en las distintas condiciones:



**Fig. 150:** Porcentaje final de p.a. remanente. (media ± I.C.)

Con el fin de estudiar, la posible influencia de las condiciones de reposición sobre la estabilidad química del principio activo, se realizó un análisis de varianza del total de los datos individuales. Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

**Análisis de varianza de un factor:**

**FÓRMULA T-II (+,-) / CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.**

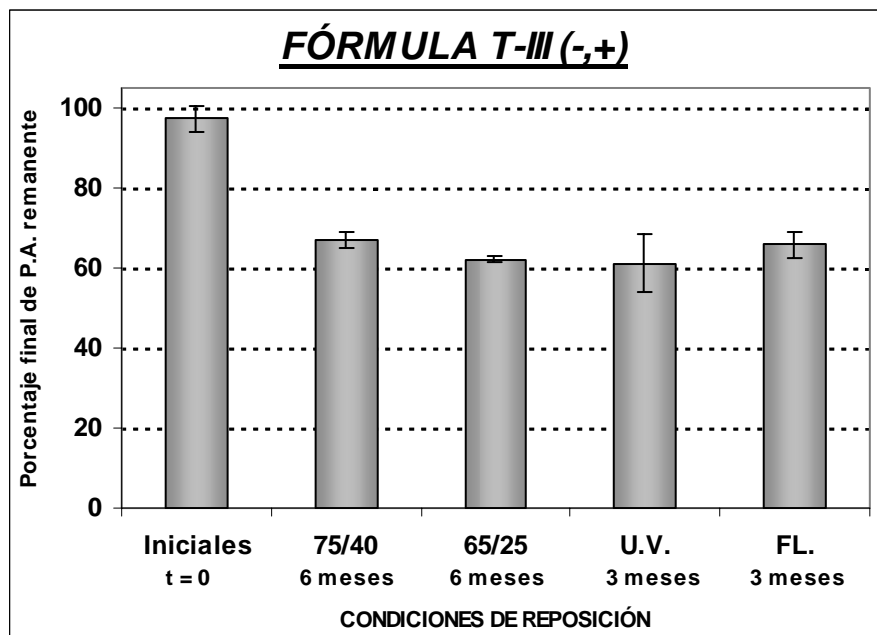
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	2057,78903	4	514,447258	107,385897	3,5878E-08	3,47804985
Dentro de los grupos	47,906408	10	4,7906408			
Total	2105,69544	14				

**Tabla CLXXXVIII:** Análisis de varianza porcentaje final de p.a. remanente de la fórmula T-II (+,-).

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que existe una diferencia estadísticamente significativa, y por tanto, se demuestra la influencia de las cuatro condiciones de reposición.

• **Fórmula T-III (-,+).**

Valores obtenidos de porcentaje final de principio activo remanente al final del período de reposición en las distintas condiciones:



**Fig. 151:** Porcentaje final de p.a. remanente. (media ± I.C.)

Con el fin de estudiar, la posible influencia de las condiciones de reposición sobre la estabilidad química del principio activo, se realizó un análisis de varianza del total de los datos individuales. Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

**Análisis de varianza de un factor:**

**FÓRMULA T-III (-,+) / CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.**

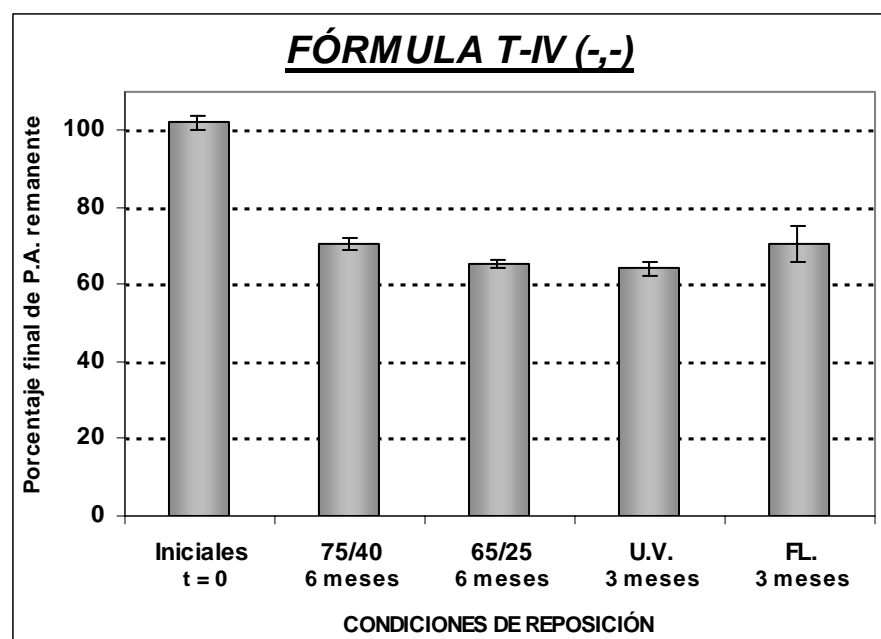
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	2720,79073	4	680,197682	54,2044182	9,6274E-07	3,47804985
Dentro de los grupos	125,487498	10	12,5487498			
Total	2846,27822	14				

**Tabla CLXXXIX:** Análisis de varianza porcentaje final de p.a. remanente de la fórmula T-III (-,+).

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que existe diferencia estadísticamente significativa, y por tanto, se demuestra la influencia de las cuatro condiciones de reposición.

• **Fórmula T-IV (-,-).**

Valores obtenidos de porcentaje final de principio activo remanente al final del período de reposición en las distintas condiciones:



**Fig. 152:** Porcentaje final de p.a. remanente. (media ± I.C.)

Con el fin de estudiar, la posible influencia de las condiciones de reposición sobre la estabilidad química del principio activo, se realizó un análisis de varianza del total de los datos individuales. Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

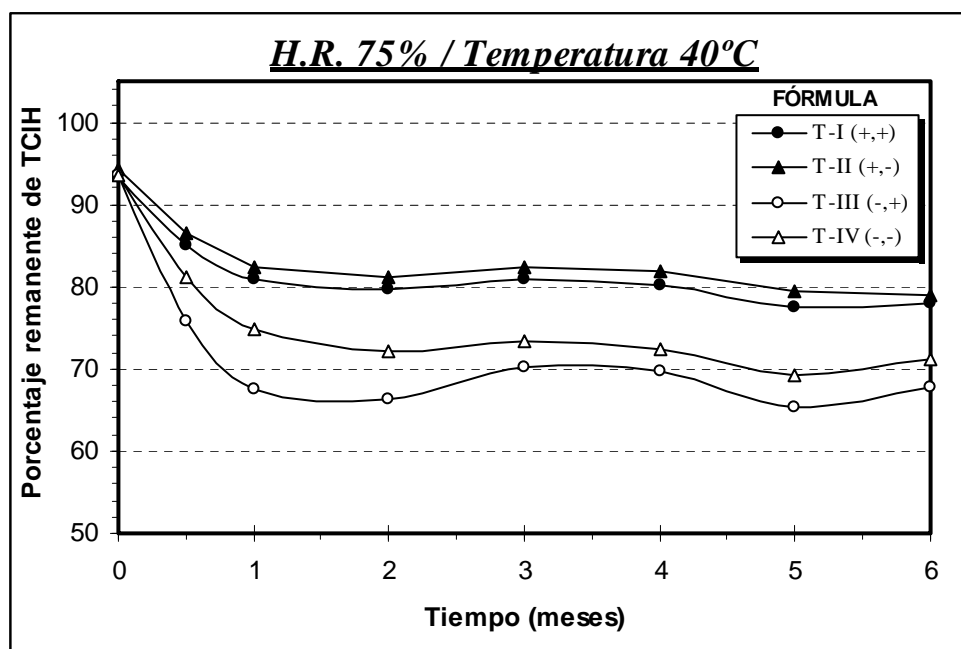
Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-IV (-,-) / CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	2920,62647	4	730,156617	148,416274	7,3813E-09	3,47804985
Dentro de los grupos	49,1965333	10	4,91965333			
Total	2969,823	14				

**Tabla CXC:** Análisis de varianza porcentaje final de p.a. remanente de la fórmula T-IV (-,-).

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que existe una diferencia estadísticamente significativa, y por tanto, se demuestra la influencia de las cuatro condiciones de reposición.

IV.6.3.1.2. Análisis comparativo por condiciones de reposición.· **H.R. 75% / Temperatura 40°C.**

Perfiles resultantes ajustados de las funciones polinómicas a partir de los valores experimentales medios obtenidos para las cuatro formulaciones estudiadas en las condiciones y tiempo de reposición indicados:



**Fig. 153:** Perfiles de estabilidad de las cuatro formulaciones diseñadas.

En las siguientes tablas, se muestran los resultados del análisis de la varianza realizado, del **porcentaje de principio activo remanente** al final del periodo de reposición correspondiente. En dicho análisis se estudia la influencia de los dos componentes diferenciales de las cuatro formulaciones, la HP $\beta$ -ciclodextrina y el agente disgregante, almidón glicolato sódico.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C, FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,65010417	1	0,65010417	<b>0,20042212</b>	0,67755572	7,70864972
Dentro de los grupos	12,9746987	4	3,24367467			
Total	13,6248028	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C, FÓRMULAS T-III (-,+) – T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	20,0093082	1	20,0093082	<b>7,43867322</b>	0,05258413	7,70864972
Dentro de los grupos	10,7596113	4	2,68990283			
Total	30,7689195	5				

**Tabla CXCI:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / Almidón glicolato sódico.

<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C, FÓRMULAS T-I (+,+) – T III (-,+).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	176,562051	1	176,562051	62,5225187	0,00138399	7,70864972
Dentro de los grupos	11,2959013	4	2,82397533			
Total	187,857952	5				
<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C, FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	92,5593927	1	92,5593927	29,7656702	0,00548546	7,70864972
Dentro de los grupos	12,4384087	4	3,10960217			
Total	104,997801	5				

**Tabla CXCI:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / HPβ-ciclodextrina.

La primera de las tablas indica que no existen diferencias entre las formulaciones debido a la posible influencia del agente disgregante. El segundo de los análisis nos permite saber que existen diferencias entre las formulaciones homogéneas al incorporar la HPβ-ciclodextrina.

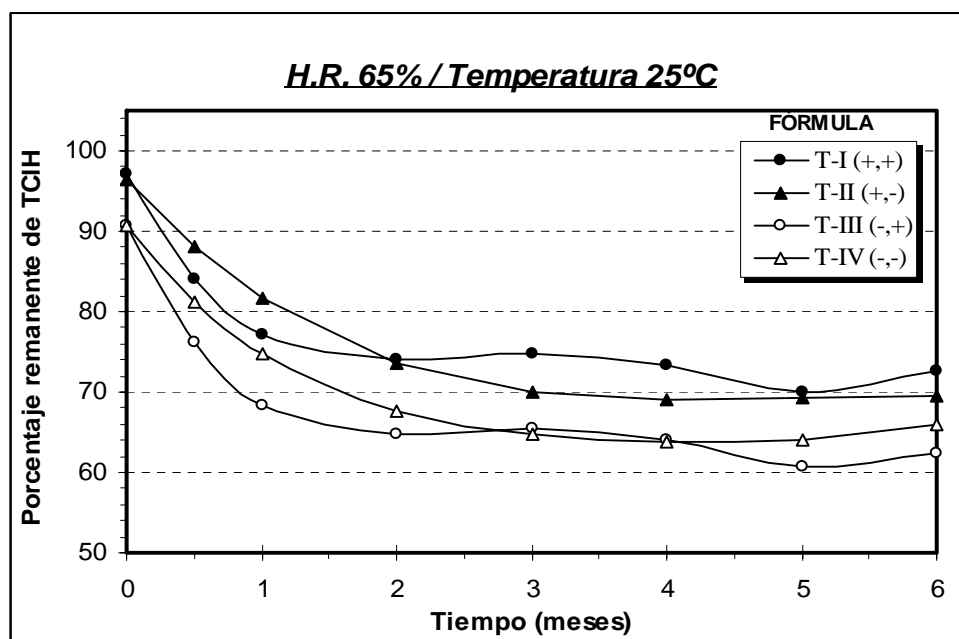
#### **• OBSERVACIONES PARCIALES.**

Se produce una mejora significativa en la estabilidad química de la Tetraciclina Clorhidrato con la presencia de HPβ-ciclodextrina, fórmulas T-I (+,+) y T-II (+,-); la incorporación del almidón glicolato sódico no influye sobre la estabilidad del principio activo.



· **H.R. 65% / Temperatura 25°C.**

Perfiles resultantes ajustados de las funciones polinómicas a partir de los valores experimentales medios obtenidos para las cuatro formulaciones estudiadas en las condiciones y tiempo de reposición indicados:



**Fig. 154:** Perfiles de estabilidad de las cuatro formulaciones diseñadas.

En las siguientes tablas, se muestran los resultados del análisis de varianza realizado, del **porcentaje de principio activo remanente** al final del periodo de reposición correspondiente. En dicho análisis se estudia la influencia de los dos componentes diferenciales de las cuatro formulaciones, la HPβ-ciclodextrina y el agente disgregante, almidón glicolato sódico.

<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C, FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).</b>						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	6,14081667	1	6,14081667	<b>0,7309215</b>	0,44076894	7,70864972
Dentro de los grupos	33,6058887	4	8,40147217			
Total	39,7467053	5				
<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C, FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).</b>						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	16,2921282	1	16,2921282	27,1625634	0,00646377	7,70864972
Dentro de los grupos	2,39920333	4	0,59980083			
Total	18,6913315	5				

**Tabla CXC:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / Almidón glicolato sódico.

<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C, FÓRMULAS T-I (+,+)- T III (-,+).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	127,549483	1	127,549483	368,273801	4,345E-05	7,70864972
Dentro de los grupos	1,38537667	4	0,34634417			
Total	128,934859	5				
<b>Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C, FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	22,8423082	1	22,8423082	<b>2,63922542</b>	0,1795787	7,70864972
Dentro de los grupos	34,6197153	4	8,65492883			
Total	57,4620235	5				

**Tabla CXCIV:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / HPβ-ciclodextrina.

En este caso, según los resultados obtenidos del análisis de la varianza, no se observa una asociación estadística entre la estabilidad y el uso o no de los dos componentes diferenciales de las cuatro formulaciones. Se puede resaltar el buen comportamiento de las formulaciones con HPβ-ciclodextrina.

#### **• OBSERVACIONES PARCIALES.**

Se obtiene una mejora en cuanto a la estabilidad de la formulación con HPβ-ciclodextrina, no encontrándose una influencia estadísticamente significativa del agente disgregante.

### • Radiación ultravioleta.

Perfiles resultantes ajustados de las funciones polinómicas a partir de los valores experimentales medios obtenidos para las cuatro formulaciones estudiadas en las condiciones y tiempo de reposición indicados:

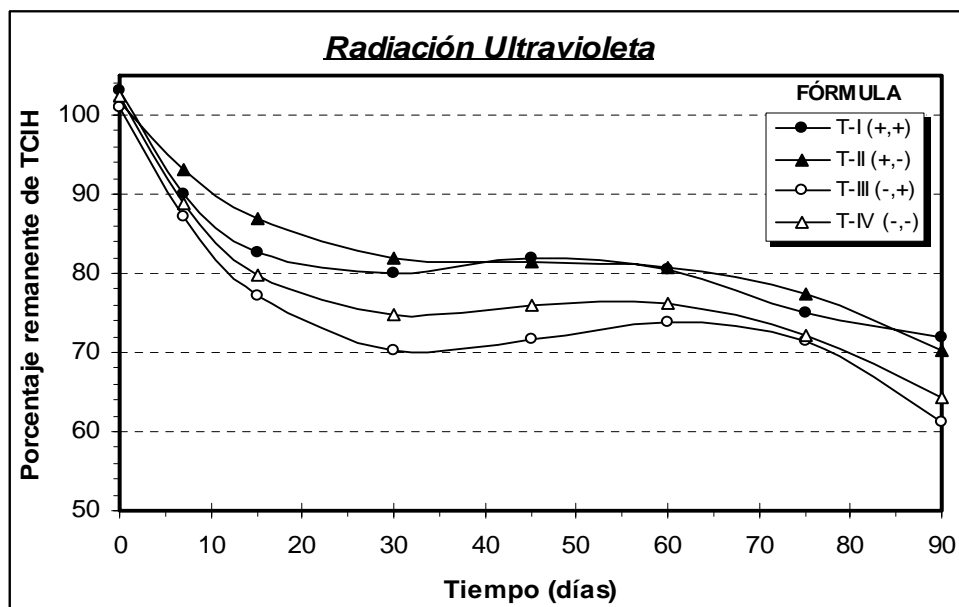


Fig. 155: Perfiles de estabilidad de las cuatro formulaciones diseñadas.

En las siguientes tablas, se muestran los resultados del análisis de varianza realizado, del **porcentaje de principio activo remanente** al final del periodo de reposición correspondiente. En dicho análisis se estudia la influencia de los dos componentes diferenciales de las cuatro formulaciones, la HP $\beta$ -ciclodextrina y el agente disgregante, almidón glicolato sódico.

Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA, FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	7,60275267	1	7,60275267	<b>1,70002989</b>	0,26225718	7,70864972
Dentro de los grupos	17,8885153	4	4,47212883			
Total	25,491268	5				
Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA, FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	13,4251042	1	13,4251042	<b>0,5976655</b>	0,4826156	7,70864972
Dentro de los grupos	89,8502867	4	22,4625717			
Total	103,275391	5				

Tabla CXCV: Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / Almidón glicolato sódico.

<b>Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA, FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	190,84632	1	190,84632	<b>7,67834462</b>	0,05028038	7,70864972
Dentro de los grupos	99,4205547	4	24,8551387			
Total	290,266875	5				
<b>Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA, FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	54,6620167	1	54,6620167	26,2853529	0,00685311	7,70864972
Dentro de los grupos	8,31824733	4	2,07956183			
Total	62,980264	5				

**Tabla CXCVI:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / HP $\beta$ -ciclodextrina.

No se hallaron diferencias debido a la presencia de almidón glicolato sódico en la formulación. En cuanto a la influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina, si se observa una mejoría significativa de la estabilidad, sobre todo en las fórmulas sin disgregante.

#### **· OBSERVACIONES PARCIALES.**

La utilización de HP $\beta$ -ciclodextrina, mejora la estabilidad química de la Tetraciclina Clorhidrato en comprimidos cuando se exponen estos comprimidos de forma prolongada a una radiación ultravioleta. No obstante, este efecto no es tan claro en las fórmulas estudiadas. No se aprecia influencia del disgregante en la estabilidad.

### • Radiación fluorescente.

Perfiles resultantes ajustados de las funciones polinómicas a partir de los valores experimentales medios obtenidos para las cuatro formulaciones estudiadas en las condiciones y tiempo de reposición indicados:

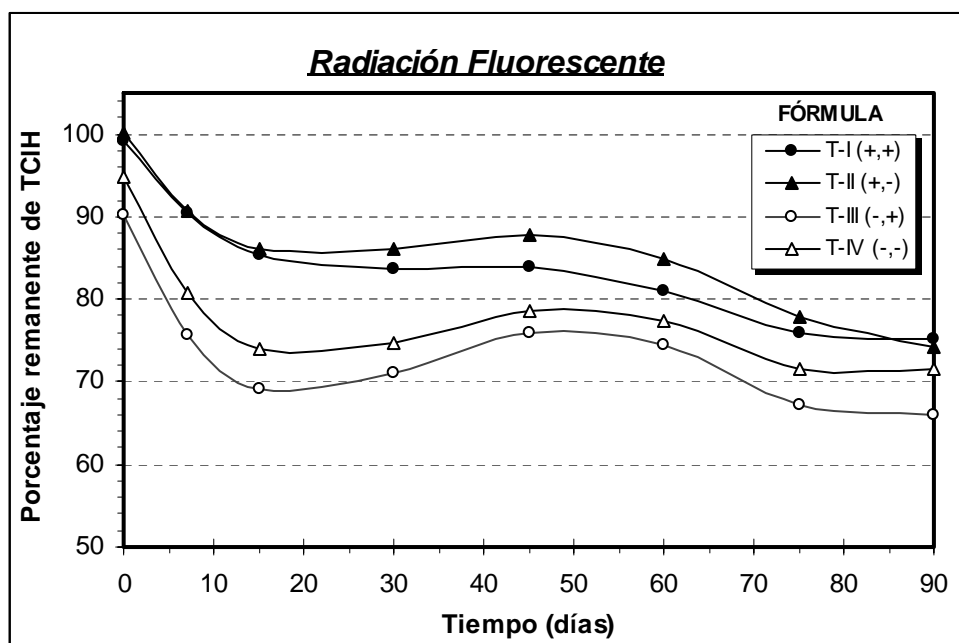


Fig. 156: Perfiles de estabilidad de las cuatro formulaciones diseñadas.

En las siguientes tablas, se muestran los resultados del análisis de varianza realizado, del **porcentaje de principio activo remanente** al final del periodo de reposición correspondiente. En dicho análisis se estudia la influencia de los dos componentes diferenciales de las cuatro formulaciones, la HP $\beta$ -ciclodextrina y el agente disgregante, almidón glicolato sódico.

Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE, FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-)						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1,9255335	1	1,9255335	<b>0,69909502</b>	0,45012636	7,70864972
Dentro de los grupos	11,017292	4	2,754323			
Total	12,9428255	5				
Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE, FÓRMULAS T-III (-,+)-T IV (-,-)						
Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	33,4553707	1	33,4553707	<b>2,80421829</b>	0,16932842	7,70864972
Dentro de los grupos	47,7214927	4	11,9303732			
Total	81,1768633	5				

Tabla CXC VII: Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / Almidón glicolato sódico.

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE, FÓRMULAS T-I (+,+)- T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	116,239213	1	116,239213	18,8363582	0,0122521	7,70864972
Dentro de los grupos	24,68401	4	6,1710025			
Total	140,923223	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE, FÓRMULAS T-II (+,-)-T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	13,0301607	1	13,0301607	<b>1,53049442</b>	0,28370251	7,70864972
Dentro de los grupos	34,0547747	4	8,51369367			
Total	47,0849353	5				

**Tabla CXCVIII:** Análisis de varianza: Porcentaje final de p.a. remanente / HPβ-ciclodextrina.

No se hallaron diferencias significativas asociadas a la utilización del agente disgregante. En el caso de la posible influencia debida a la incorporación de la HPβ-ciclodextrina, existe una mejoría en la estabilidad en la fórmula con almidón glicolato sódico.

**• OBSERVACIONES PARCIALES.**

La presencia de HPβ-ciclodextrina, favorece la estabilidad química del principio activo ante su exposición de forma prolongada de radiación fluorescente. La degradación que se produce en las formulaciones sin HPβ-ciclodextrina, es mayor especialmente en los primeros estadíos del periodo de reposición.

**IV.6.3.2.**

**ESTABILIDAD FÍSICA**

#### IV.6.3.2.1. Análisis comparativo por formulaciones.

Estudio de los resultados obtenidos de los parámetros eficacia de disolución a los 15 minutos ( $E.D._{15}$ ) y del parámetro de Weibull ( $t_{63,2}$ ) en las distintas condiciones de reposición para cada fórmula:

• **Fórmula T-I (+,+).**

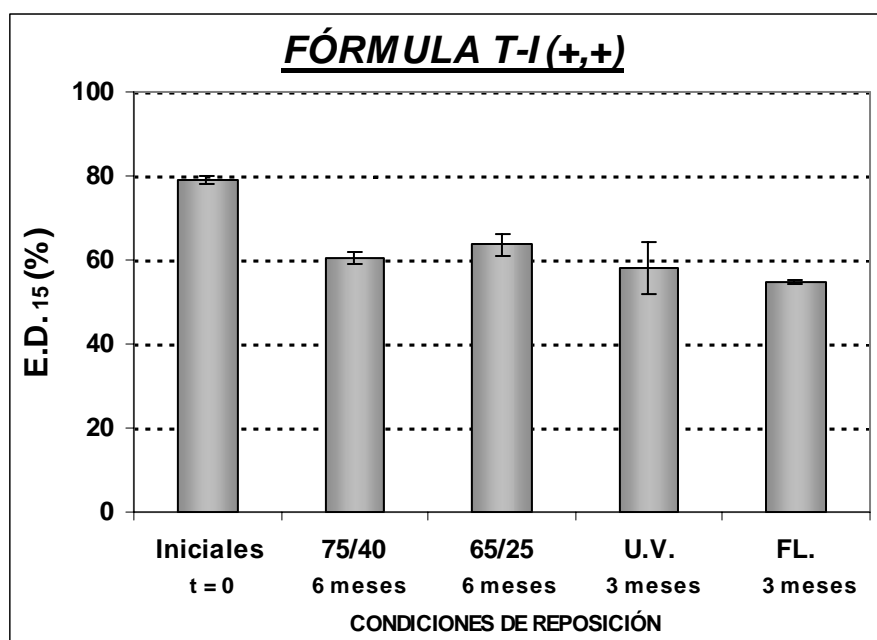


Fig. 157: E.D.<sub>15</sub> (media ± I.C. 95%), fórmula T-I (+,+).

#### Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-I (+,+)

CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1057,53242	4	264,383104	33,3332456	9,3413E-06	3,47804985
Dentro de los grupos	79,31514	10	7,931514			
Total	1136,84756	14				

Tabla CXCIX: Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub> de la fórmula T-I (+,+).



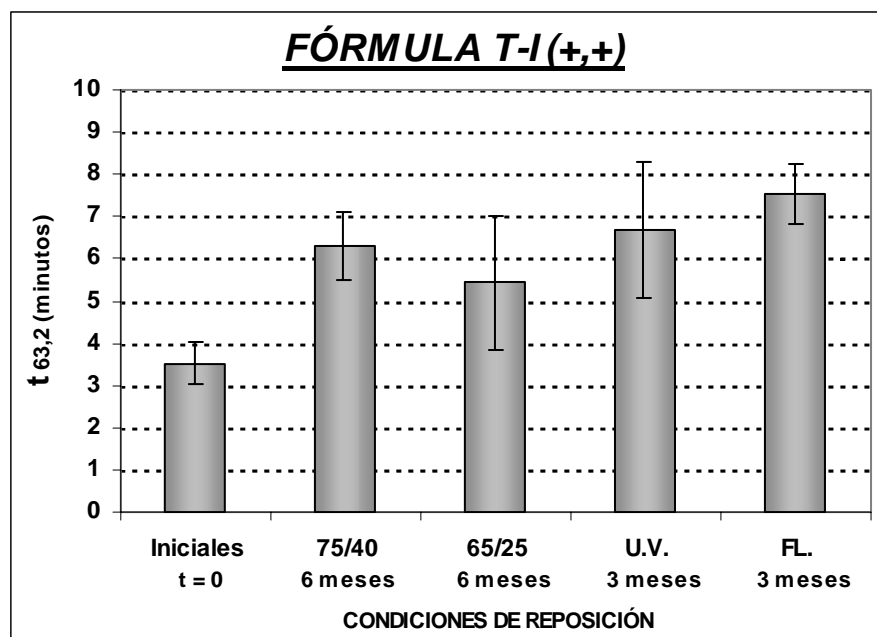


Fig. 158:  $t_{63,2}$  (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-I (+,+).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-I (+,+)**

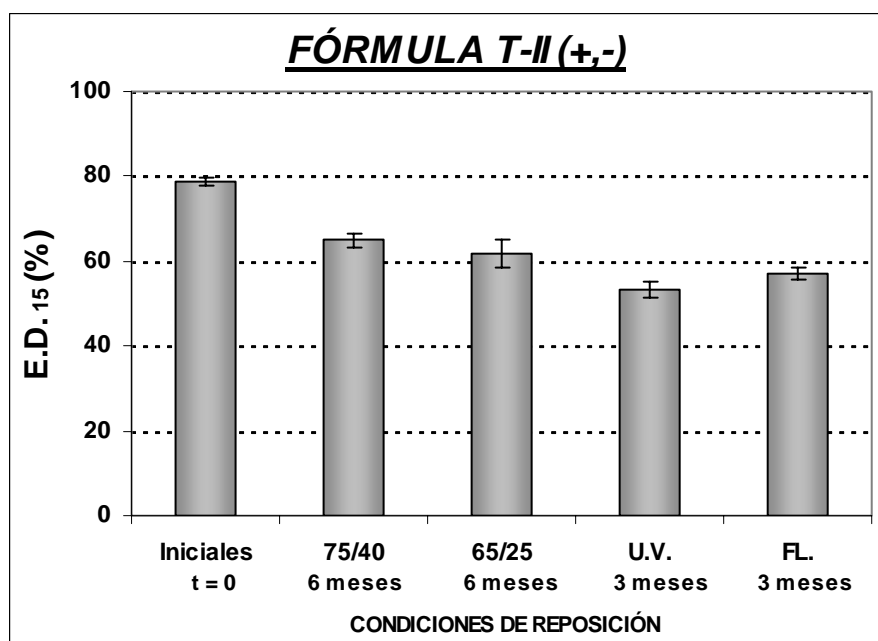
**CONDICIONES:** Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	27,865338	4	6,9663345	6,83066921	0,00643506	3,47804985
Dentro de los grupos	10,198612	10	1,0198612			
Total	38,06395	14				

**Tabla CC:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$  de la fórmula T-I (+,+).

Los análisis estadísticos confirman que existen diferencias significativas entre el valor inicial de los parámetros E.D.<sub>15</sub> y  $t_{63,2}$  de la fórmula T-I (+,+) y su valor tras la reposición bajo las distintas condiciones de exposición.

· **Fórmula T-II (+,-).**



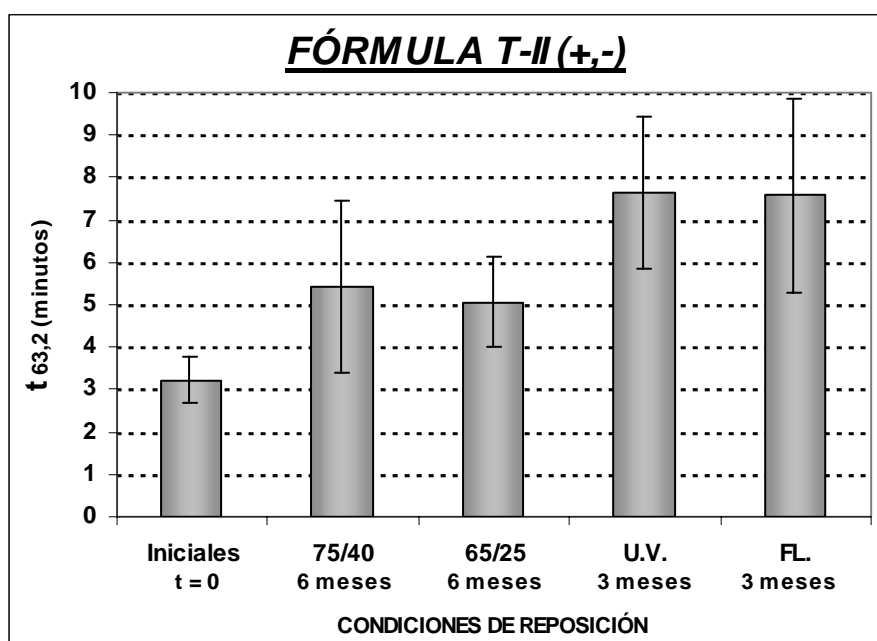
**Fig. 159:** E.D.<sub>15</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-II (+,-).

#### Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-II(-,+)

CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1152,03374	4	288,008435	89,8967675	8,5048E-08	3,47804985
Dentro de los grupos	32,0376853	10	3,20376853			
Total	1184,07143	14				

**Tabla CCI:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub> de la fórmula T-II (+,-).



**Fig. 160:** t<sub>63,2</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-II (+,-).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-II(-,+)**

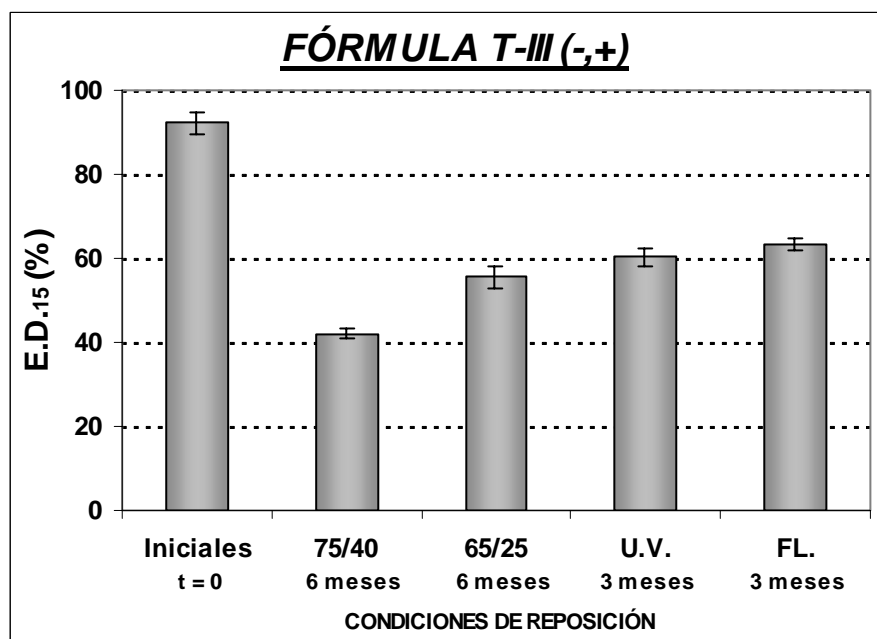
**CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	41,7608484	4	10,4402121	4,80318481	0,02015745	3,47804985
Dentro de los grupos	21,73602	10	2,173602			
Total	63,4968684	14				

**Tabla CCII:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$  de la fórmula T-II (+,-).

Los análisis vienen a confirmar que existe diferencia estadística entre el valor inicial de los parámetros E.D.<sub>15</sub> y  $t_{63,2}$  de la fórmula T-II (+,-) y su valor tras la reposición bajo las distintas condiciones de exposición.

· **Fórmula T-III (-,+).**



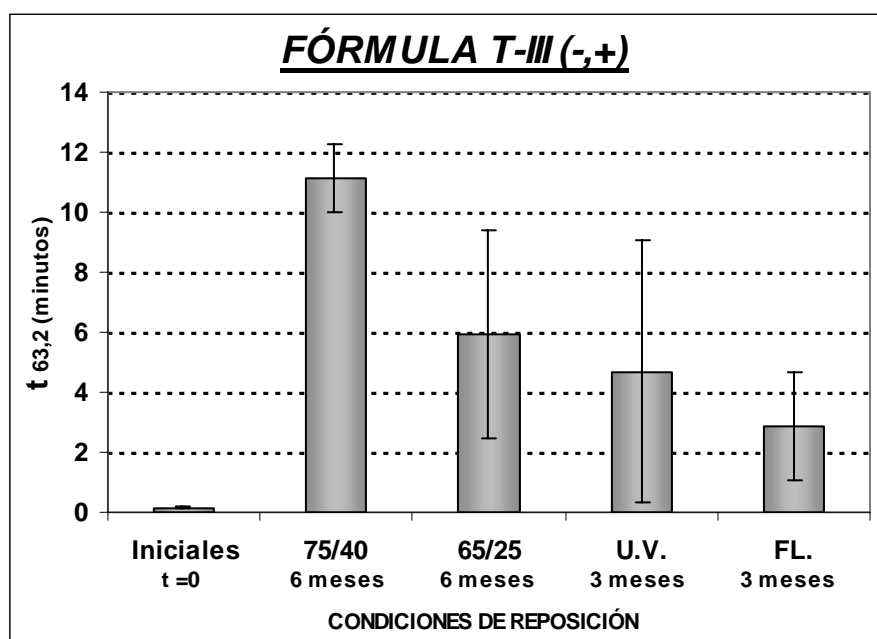
**Fig. 161:** E.D.<sub>15</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-III (-,+).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-III (-,+)**

**CONDICIONES:** Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	4094,94764	4	1023,73691	317,812212	1,7264E-10	3,47804985
Dentro de los grupos	32,2120067	10	3,22120067			
Total	4127,15964	14				

**Tabla CCIII:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub> de la fórmula T-III (-,+).



**Fig. 162:** t<sub>63,2</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-III (-,+).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-III (-,+)**

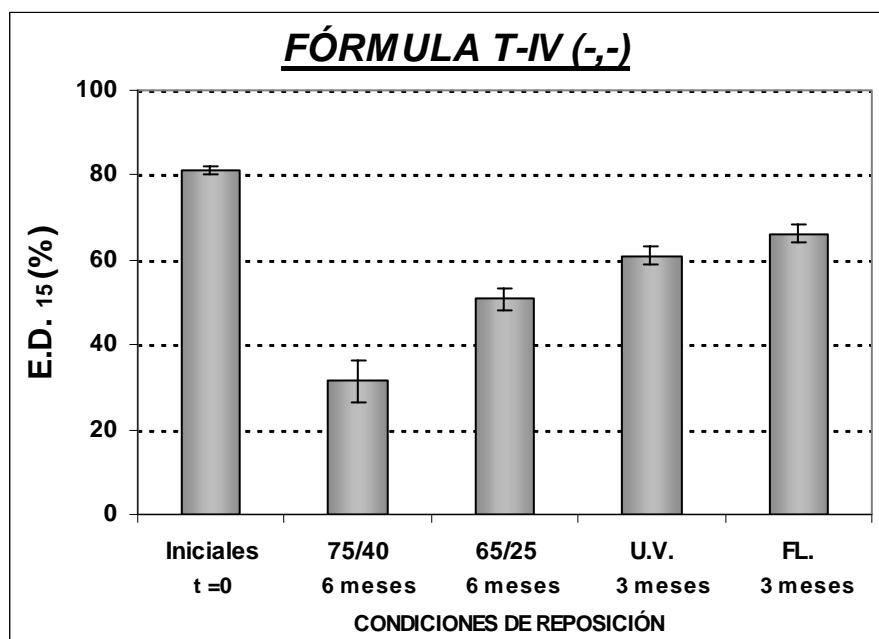
**CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	199,959621	4	49,9899053	9,01835361	0,00236729	3,47804985
Dentro de los grupos	55,4312987	10	5,54312987			
Total	255,39092	14				

**Tabla CCIV:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$  de la fórmula T-III (-,+).

Los análisis nos vienen a confirmar que existe diferencia estadística entre el valor inicial del parámetro de E.D.<sub>15</sub> y  $t_{63,2}$  de la fórmula T-III (-,+) y su valor tras la reposición bajo las distintas condiciones de exposición.

· **Fórmula T-IV (-,-).**



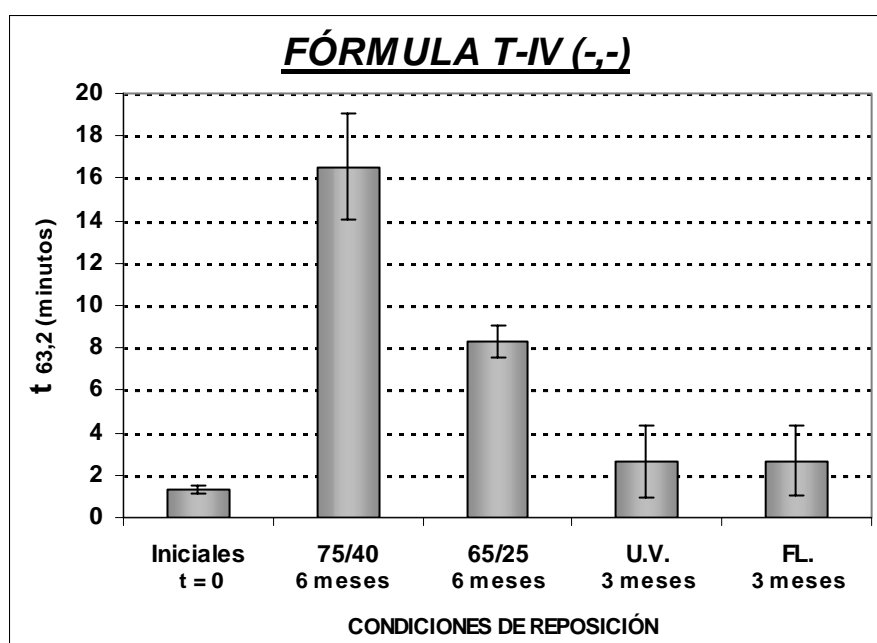
**Fig. 163:** E.D.<sub>15</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-IV (-,-).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-IV (-,-)**

**CONDICIONES:** Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	4100,73494	4	1025,18374	151,405095	6,69372E-09	3,47804985
Dentro de los grupos	67,71131	10	6,771131			
Total	4168,44625	14				

**Tabla CCV:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub> de la fórmula T-IV (-,-).



**Fig. 164:** t<sub>63,2</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), fórmula T-IV (-,-).

**Análisis de varianza de un factor: FÓRMULA T-IV (-,-)**

**CONDICIONES: Inicial, 75/40, 65/25, U.V., FL.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma cuadrados</i>	<i>G.L.</i>	<i>Prom. Cuadr.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	481,174952	4	120,293738	62,6294482	4,84E-07	3,47804985
Dentro de los grupos	19,2072167	10	1,92072167			
Total	500,382169	14				

**Tabla CCIV:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$  de la fórmula T-IV (-,-).

Los análisis nos vienen a confirmar que existe diferencia estadística entre el valor inicial del parámetro de E.D.<sub>15</sub> y  $t_{63,2}$  de la fórmula T-IV (-,-) y su valor tras la reposición bajo las distintas condiciones de exposición.

**IV.6.3.2.2. Análisis comparativo por condiciones de reposición.**

Agrupando los datos obtenidos por condiciones de reposición a tiempo final, determinamos si aparecen diferencias estadísticamente significativas debido a la presencia o no de HP $\beta$ -ciclodextrina, o del agente disgregante, almidón glicolato sódico.

· *Humedad relativa 75% - temperatura 40°C.*

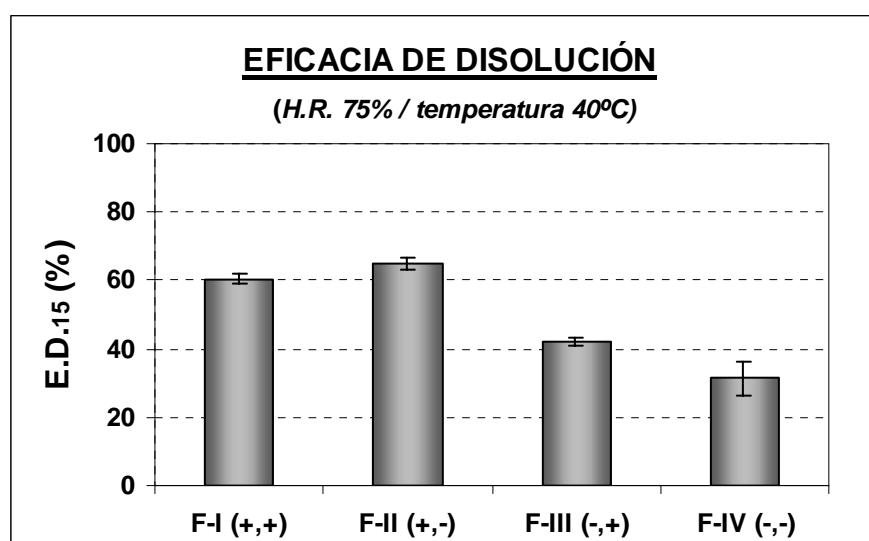


Fig. 165: E.D.<sub>15</sub> (media  $\pm$  I.C. 95%), H.R.75% / temperatura 40°C.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**
**FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	510,216374	1	510,216374	367,958077	4,3524E-05	7,70864972
Dentro de los grupos	5,546462	4	1,3866155			
Total	515,762835	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**
**FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1675,71224	1	1675,71224	150,875056	0,00025233	7,70864972
Dentro de los grupos	44,4264887	4	11,1066222			
Total	1720,13873	5				

Tabla CCVII: Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina.



**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	29,7928167	1	29,7928167	15,2522536	0,01746136	7,70864972
Dentro de los grupos	7,81335467	4	1,95333867			
Total	37,6061713	5				

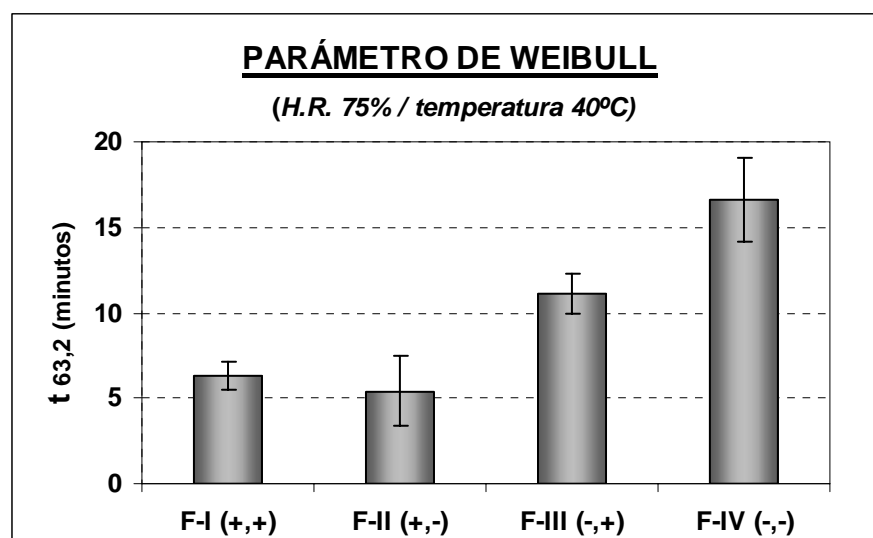
**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	166,131864	1	166,131864	15,7621875	0,01653645	7,70864972
Dentro de los grupos	42,159596	4	10,539899			
Total	208,29146	5				

**Tabla CCVIII:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia del agente disgregante.

En todos los casos existe diferencia estadística que nos permite decir que a partir de la comparación de los valores de E.D.<sub>15</sub>, hay diferencia entre formulaciones homólogas debido a la presencia o no de HPβ-ciclodextrina y almidón glicolato sódico.



**Fig. 166:** t<sub>63,2</sub> (media ± I.C. 95%), H.R.75% / temperatura 40°C.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	35,2110375	1	35,2110375	46,5078071	0,00241699	7,70864972
Dentro de los grupos	3,028398	4	0,7570995			
Total	38,2394355	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	186,1494	1	186,1494	46,9823195	0,00237159	7,70864972
Dentro de los grupos	15,848464	4	3,962116			
Total	201,997864	5				

**Tabla CCIX:** Análisis de varianza del parámetro t<sub>63,2</sub>, influencia de la HPβ-ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1,1695335	1	1,1695335	<b>0,63111335</b>	0,47141843	7,70864972
Dentro de los grupos	7,41251	4	1,8531275			
Total	8,5820435	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 75% / 40°C.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	43,934616	1	43,934616	15,3291232	0,01731703	7,70864972
Dentro de los grupos	11,464352	4	2,866088			
Total	55,398968	5				

**Tabla CCX:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia del agente disgregante.

En el caso del parámetro  $t_{63,2}$ , se cumple que existe diferencia estadística en todos los casos, excepto entre las fórmulas T-I (+,+) y T-II (+,-) por la influencia del agente disgregante.

En general, se observa que en las condiciones de H.R. 75% / temperatura 40°C, la incorporación de HP $\beta$ -ciclodextrina se traduce en una mejoría estadísticamente significativa de la estabilidad física de la formulación. El agente disgregante no posee una influencia clara en la estabilidad.

· Humedad relativa 65% - temperatura 25°C.

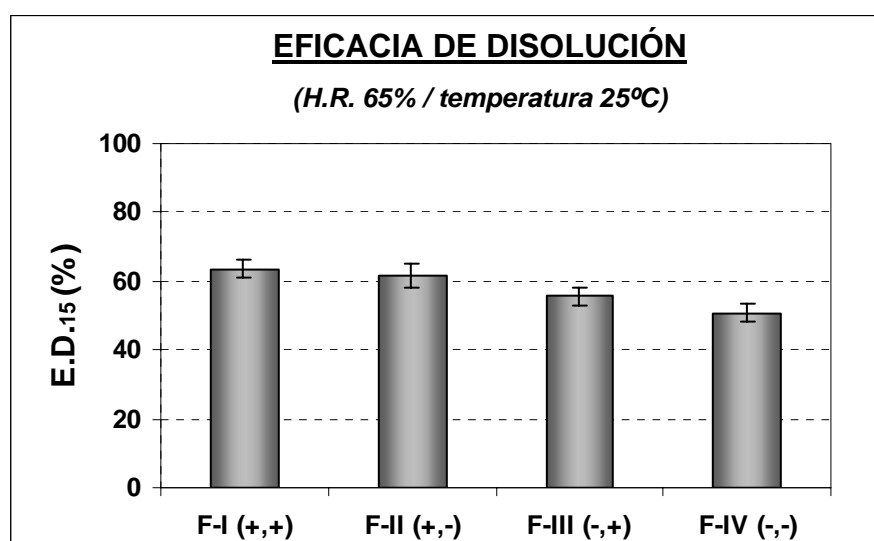


Fig. 167: E.D.<sub>15</sub> (media ± I.C. 95%), H.R.65% / temperatura 25°C.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	96,5527935	1	96,5527935	18,0725053	0,01314573	7,70864972
Dentro de los grupos	21,370096	4	5,342524			
Total	117,92289	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	179,394144	1	179,394144	24,8978508	0,00754486	7,70864972
Dentro de los grupos	28,820824	4	7,205206			
Total	208,214968	5				

**Tabla CCXI:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia de la HPβ-ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	5,256576	1	5,256576	<b>0,72345531</b>	0,44293142	7,70864972
Dentro de los grupos	29,063722	4	7,2659305			
Total	34,320298	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	34,3443375	1	34,3443375	<b>6,50239327</b>	0,06330682	7,70864972
Dentro de los grupos	21,127198	4	5,2817995			
Total	55,4715355	5				

**Tabla CCXII:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia del agente disgregante.

Existe diferencia estadística entre formulaciones homólogas con y sin HPβ-ciclodextrina, lo que nos permite afirmar que se produce una mejora de la estabilidad

debido a la presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina, no existiendo influencia clara del almidón glicolato sódico.

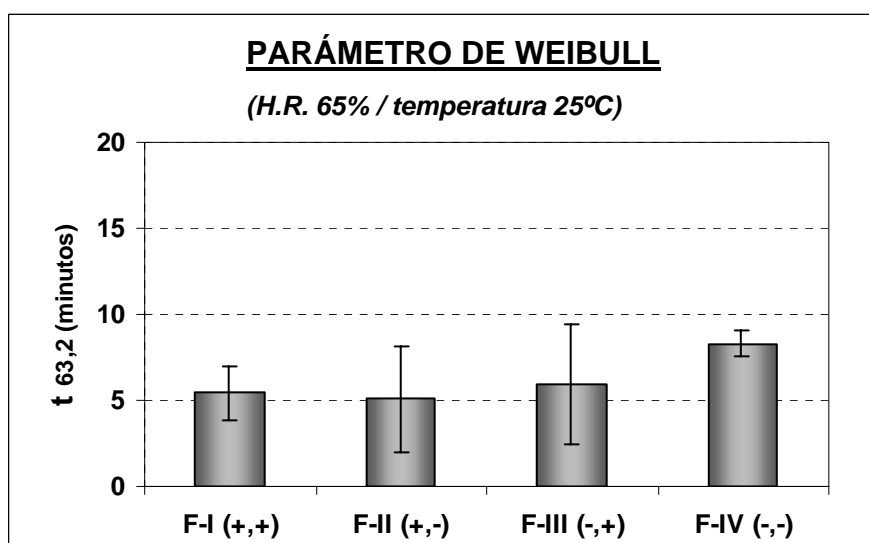


Fig. 168:  $t_{63,2}$  (media  $\pm$  I.C. 95%), H.R.65% / temperatura 25°C.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,36015	1	0,36015	<b>0,06342062</b>	0,81357881	7,70864972
Dentro de los grupos	22,71501	4	5,6787525			
Total	23,07516	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	15,7561215	1	15,7561215	23,7970493	0,00817108	7,70864972
Dentro de los grupos	2,648416	4	0,662104			
Total	18,4045375	5				

Tabla CCXIII: Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,209814	1	0,209814	<b>0,14946647</b>	0,71873161	7,70864972
Dentro de los grupos	5,615012	4	1,403753			
Total	5,824826	5				

**Análisis de varianza de un factor: H.R. 65% / 25°C.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	8,4751935	1	8,4751935	<b>1,71663274</b>	0,2602992	7,70864972
Dentro de los grupos	19,748414	4	4,9371035			
Total	28,2236075	5				

Tabla CCXIV: Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia del agente disgregante.

El análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$  refleja que, solo existe diferencia estadística entre las formulaciones T-II (+,-) y T-IV (-,-) debido a la presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina.

· Radiación ultravioleta.

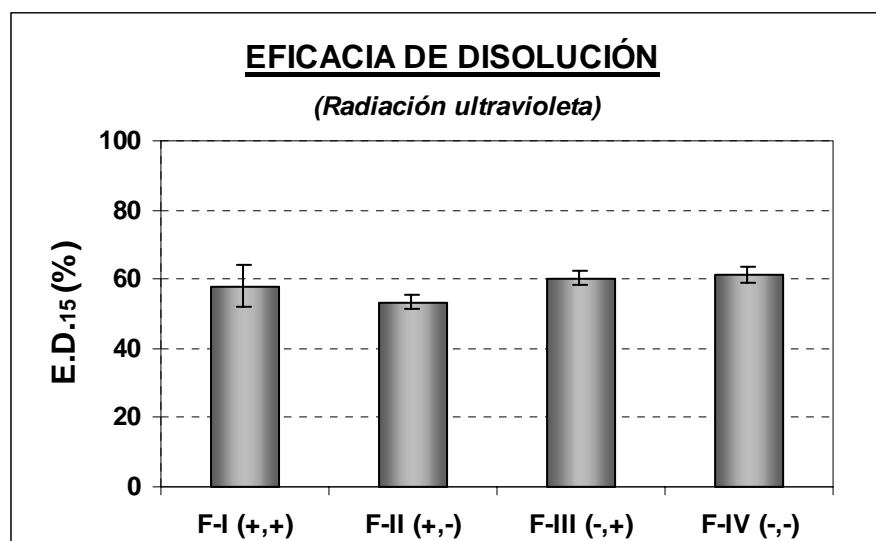


Fig. 169: E.D.<sub>15</sub> (media ± I.C. 95%), radiación ultravioleta.

**Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) – T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	7,0308375	1	7,0308375	<b>0,4068917</b>	0,55823813	7,70864972
Dentro de los grupos	69,117532	4	17,279383			
Total	76,1483695	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.**

**FÓRMULAS T-II (+,-) – T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	89,62935	1	89,62935	26,0788861	0,00694987	7,70864972
Dentro de los grupos	13,74742	4	3,436855			
Total	103,37677	5				

**Tabla CCXV:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia de la HPβ-ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) – T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	33,9435735	1	33,9435735	<b>1,99949773</b>	0,23024798	7,70864972
Dentro de los grupos	67,9042	4	16,97605			
Total	101,847774	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) – T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,979296	1	0,979296	<b>0,26183069</b>	0,63581898	7,70864972
Dentro de los grupos	14,960752	4	3,740188			
Total	15,940048	5				

**Tabla CCXVI:** Análisis de varianza del parámetro E.D.<sub>15</sub>, influencia del agente disgregante.

Existe diferencia estadística entre formulaciones homólogas con y sin HPβ-ciclodextrina, lo que nos permite detectar una mejora de la estabilidad debido a la

presencia de HP $\beta$ -ciclodextrina. No existe influencia del almidón glicolato sódico.

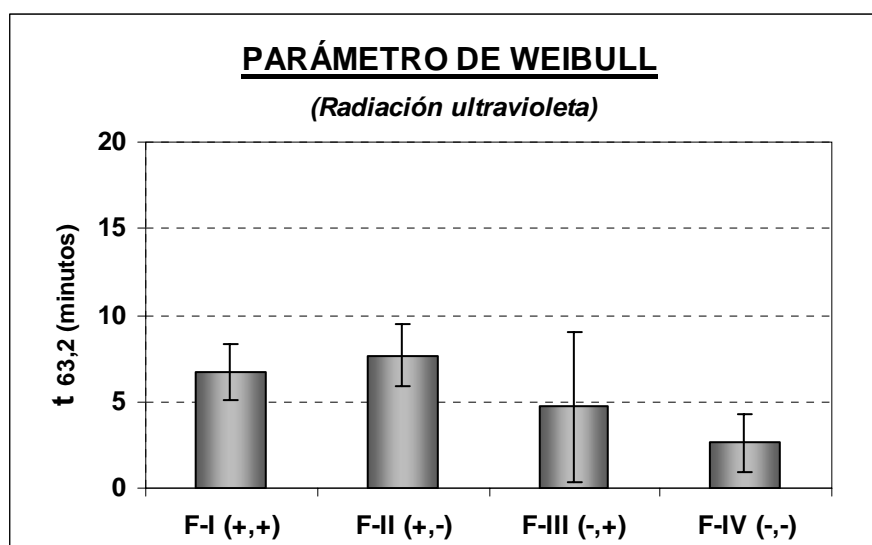


Fig. 170:  $t_{63,2}$  (media  $\pm$  I.C. 95%), radiación ultravioleta.

#### Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.

##### FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	5,8627935	1	5,8627935	<b>0,69742111</b>	0,45062877	7,70864972
Dentro de los grupos	33,625558	4	8,4063895			
Total	39,4883515	5				

#### Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.

##### FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	37,9966335	1	37,9966335	16,0016245	0,01612737	7,70864972
Dentro de los grupos	9,498194	4	2,3745485			
Total	47,4948275	5				

Tabla CCXVII: Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina.

#### Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.

##### FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	1,417176	1	1,417176	<b>0,62186572</b>	0,47446373	7,70864972
Dentro de los grupos	9,11564	4	2,27891			
Total	10,532816	5				

#### Análisis de varianza de un factor: R. ULTRAVIOLETA.

##### FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	6,514584	1	6,514584	<b>0,76623883</b>	0,43079894	7,70864972
Dentro de los grupos	34,008112	4	8,502028			
Total	40,522696	5				

Tabla CCXVIII: Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia del agente disgregante.

Al igual que ocurría bajo las condiciones anteriores, sólo se detectan diferencias estadísticas debido a la presencia HP $\beta$ -ciclodextrina.

## · Radiación Fluorescente.

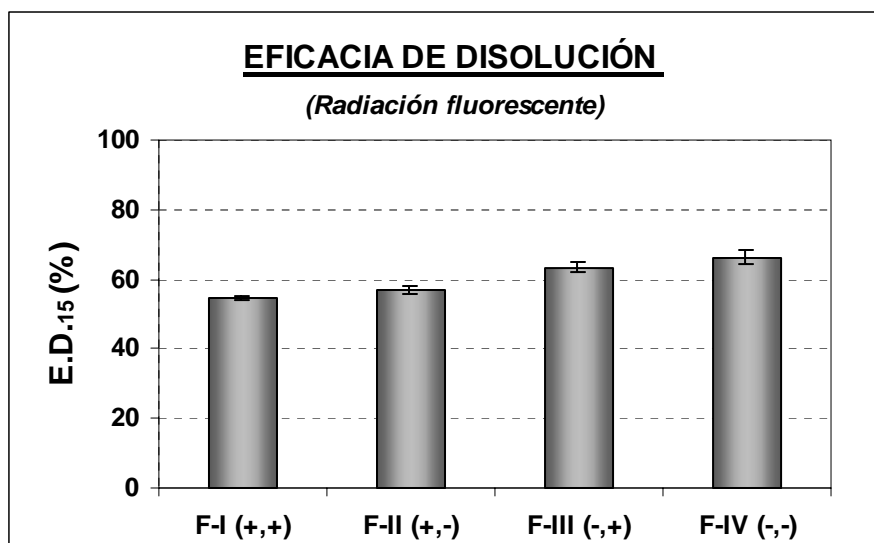


Fig. 171: E.D.15 (media ± I.C. 95%), radiación fluorescente.

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.****FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	110,553337	1	110,553337	130,223614	0,000336403	7,70864972
Dentro de los grupos	3,3958	4	0,84895			
Total	113,949138	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.****FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	129,066264	1	129,066264	53,9986445	0,001826347	7,70864972
Dentro de los grupos	9,560704	4	2,390176			
Total	138,626968	5				

Tabla CCXIX: Análisis de varianza del parámetro E.D.15, influencia de la HPβ-ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.****FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	6,9273015	1	6,9273015	7,52968373	0,051690895	7,70864972
Dentro de los grupos	3,679996	4	0,919999			
Total	10,6072975	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.****FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	12,0984	1	12,0984	5,21679063	0,084410647	7,70864972
Dentro de los grupos	9,276508	4	2,319127			
Total	21,374908	5				

Tabla CCXX: Análisis de varianza del parámetro E.D.15, influencia del agente disgregante.

Existen diferencias significativas entre formulaciones homólogas con y sin HPβ-ciclodextrina, no se produce dicha diferencia entre formulaciones homólogas

con o sin almidón glicolato sódico; esto nos permite afirmar que a partir de la comparación de los valores de E.D. 15, sólo influye sobre la estabilidad física, la presencia o no de HP $\beta$ -ciclodextrina.

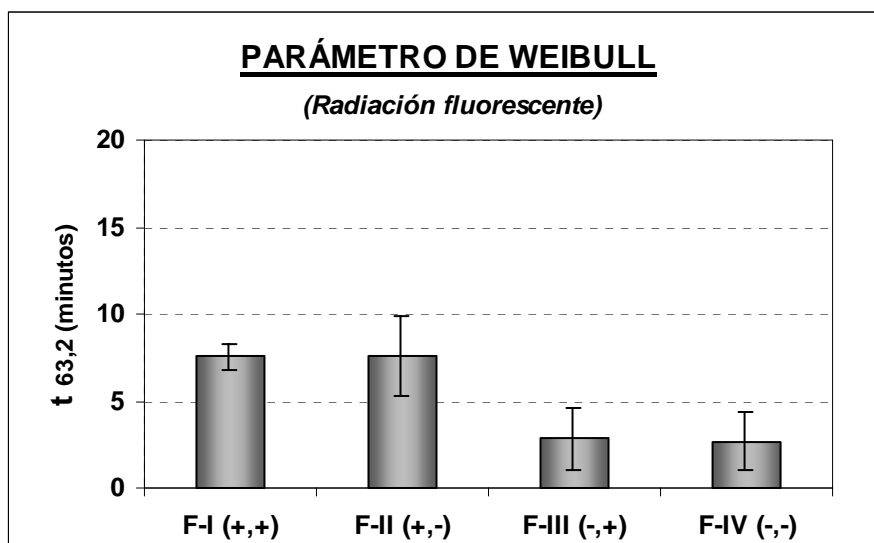


Fig. 172:  $t_{63,2}$  (media  $\pm$  I.C. 95%), radiación fluorescente.

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T III (-,+).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	33,0082215	1	33,0082215	22,3986596	0,009085821	7,70864972
Dentro de los grupos	5,894678	4	1,4736695			
Total	38,9028995	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.**

**FÓRMULAS T-II (+,-) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	36,0003015	1	36,0003015	11,6019225	0,027123059	7,70864972
Dentro de los grupos	12,41184	4	3,10296			
Total	48,4121415	5				

**Tabla CCXXI:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia de la HP $\beta$ -ciclodextrina.

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.**

**FÓRMULAS T-I (+,+) - T II (+,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,0033135	1	0,0033135	<b>0,00147949</b>	0,971160786	7,70864972
Dentro de los grupos	8,958494	4	2,2396235			
Total	8,9618075	5				

**Análisis de varianza de un factor: R. FLUORESCENTE.**

**FÓRMULAS T-III (-,+) - T IV (-,-).**

Origen de las variaciones	Suma cuadrados	G.L.	Prom. Cuadr.	F	Probabilidad	F crítico
Entre grupos	0,0388815	1	0,0388815	<b>0,01663731</b>	0,90359457	7,70864972
Dentro de los grupos	9,348024	4	2,337006			
Total	9,3869055	5				

**Tabla CCXXII:** Análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , influencia del agente disgregante.



El análisis de varianza del parámetro  $t_{63,2}$ , solo revela diferencias en las formulaciones T-II (+,-) y T-IV (-,-) debido a la presencia o no de HP $\beta$ -ciclodextrina. Según este dato matemático, la incorporación de la HP $\beta$ -ciclodextrina afecta en uno de los casos a la estabilidad física de la Tetraciclina Clorhidrato. La presencia o no de almidón glicolato sódico no influye en la estabilidad de las formulaciones.



**V.**

## **CONCLUSIONES**

1. Se han desarrollado y validado distintos métodos analíticos mediante espectrofotometría de absorción UV/vis para el análisis de Indometacina y de Clorhidrato de Tetraciclina correspondientes a ensayos de velocidad de disolución de comprimidos. Dichos métodos han demostrado su adecuada exactitud, precisión, reproducibilidad y sensibilidad, así como su especificidad frente a todos los excipientes utilizados, especialmente los agentes hidrotrópicos.
2. Para los estudios de estabilidad de comprimidos de Clorhidrato de Tetraciclina se ha desarrollado y validado una técnica por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, con el fin de analizar conjuntamente el principio activo y su principal producto de degradación, la 4-epi-anhidrotetraciclina. Se ha comprobado la solidez del método en presencia de los excipientes seleccionados y de la Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Los resultados obtenidos demuestran que el método es reproducible, selectivo, preciso y exacto, siendo apto para los fines propuestos.
3. Como paso previo para la obtención de complejos de inclusión, se llevaron a cabo los estudios de solubilidad de ambos principios activos según Higuchi-Connors. Las constantes de afinidad obtenidas fueron de  $247 \text{ M}^{-1}$  para la Indometacina y de  $119 \text{ M}^{-1}$  para el Clorhidrato de Tetraciclina. Estos valores demuestran que existe una adecuada afinidad entre la Indometacina y la  $\beta$ -ciclodextrina y una moderada afinidad entre el Clorhidrato de Tetraciclina y la Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina debido al elevado peso molecular y tamaño de la molécula del principio activo.
4. La formación de complejos de inclusión de Indometacina con  $\beta$ -ciclodextrina se realizó mediante co-precipitación en una relación esteriométrica de 1:1 (mol:mol). Los perfiles obtenidos mediante calorimetría diferencial de barrido mostraron una clara disminución del pico endotérmico correspondiente al punto de fusión de la Indometacina, que indica la formación del complejo de inclusión y el rendimiento del proceso.
5. En el caso del Clorhidrato de Tetraciclina y la Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, debido al elevado tamaño de la molécula de principio activo, la formación de complejos de inclusión se realizó mediante mezcla física en una esterioquímica de 2 : 1 (mol:mol), lo que nos permitió obtener posteriormente una dosificación adecuada de 125 mg por

comprimido. Se demostró la interacción molecular de ambos compuestos mediante perfiles calorimétricos en los que se refleja la desaparición parcial del pico exotérmico correspondiente al principio activo puro y la aparición de un nuevo pico endotérmico.

6. A partir de los estudios farmacotécnicos realizados en las fórmulas con Indometacina (I) se observa que la incorporación de los agentes hidrotrópicos y del disgregante inciden positivamente en la disponibilidad del principio activo. Se seleccionaron las fórmulas I-10 (con celulosa microcristalina, Cafeína y almidón glicolato sódico) e I-11 (con compuesto celulosa-lactosa) para su posterior incorporación al estudio comparativo de disponibilidad con  $\beta$ -ciclodextrina. Se comprobó que la inclusión de dicho componente en la formulación no modifica las propiedades farmacotécnicas de los comprimidos, salvo en la fórmula I/CD-11 en la que se produce una marcada disminución del tiempo de disgregación con respecto a la fórmula de referencia I-11.

7. La incorporación de  $\beta$ -ciclodextrina en los comprimidos de Indometacina da lugar a una mejora significativa en la disponibilidad del principio activo y a una modificación positiva de los parámetros de velocidad de disolución independientemente del excipiente de compresión directa utilizado.

8. En función de los valores obtenidos en los estudios farmacotécnicos de las fórmulas T (con Clorhidrato de Tetraciclina), se seleccionó el compuesto celulosa-lactosa como excipiente de compresión directa para el análisis posterior de la influencia de la Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en la estabilidad del principio activo; se observó que la incorporación de dicho componente a la formulación no modifica significativamente las propiedades farmacotécnicas, aunque produce un marcado retraso en la disgregación de los comprimidos, lo que origina una ligera aunque no crítica, disminución de la velocidad de disolución.

9. En los estudios de estabilidad química de Clorhidrato de Tetraciclina en comprimidos se observó que la radiación fluorescente y ultravioleta constituyen un factor de inestabilidad más potente que la combinación de temperatura y humedad. También quedó demostrado que la presencia del agente disgregante tiene escasa repercusión en el proceso, mientras que con la incorporación de Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a la formulación, se logra una mejora significativa en la estabilidad del principio activo. Estos

datos indican que dicha molécula es capaz de encapsular y proteger de manera eficaz los radicales más fotolábiles del principio activo. En todos los casos, las cantidades cuantificadas del producto de degradación 4-epi-anhidrotetraciclina fueron inferiores al máximo permitido por la Farmacopea

10. Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad física de comprimidos de Clorhidrato de Tetraciclina demuestran que las fórmulas con Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina empeoran ligeramente su proceso de disolución frente a radiación fluorescente y ultravioleta y no sufren modificaciones significativas en los perfiles de disolución tras su reposición frente a humedad y temperatura. No obstante, en las fórmulas con principio activo no encapsulado el proceso es contrario, sufren una significativa disminución de la velocidad de disolución frente a humedad y temperatura que puede contrarrestarse parcialmente con el uso del almidón glicolato sódico.

11. A partir de los estudios realizados con las formulaciones de Indometacina en comprimidos, se demuestra una marcada mejora de los parámetros y perfiles de velocidad de disolución con la utilización de  $\beta$ -ciclodextrina. Por lo cual se seleccionaron las fórmulas **I/CD-10** e **I/CD-11** como las más adecuadas para su posible fabricación a nivel industrial de este eficaz fármaco antiinflamatorio.

12. Con respecto a las formulaciones de Clorhidrato de Tetraciclina en comprimidos, se considera que la fórmula **T-I**, con Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y almidón glicolato sódico, la más idónea tanto por su estabilidad física como química, y seleccionamos dicha formulación para una posible fabricación a escala industrial.

**VI.**  
**BIBLIOGRAFÍA**

- Abdel Rahman A. et al. "Inclusion complex between Trimethyl- $\beta$ -cyclodextrin and Clobazam or Flunitrazepam during sealed heating". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 38 (2), pág. 80-86 (1993).
- Abdel Rahman A. et al. "Molecular behaviour and dissolution characteristics of Flunitrazepam in ground mixtures with cyclodextrin". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (5), pág. 212-215 (1993).
- Abebe A., Chulia D., Verain A. "Lyodisponibilité du paracetamol I. Etude de la cinétique de dissolution de quelques spécialités". *Pharm. Acta Helv.* 66 (2), pág. 56-59 (1991).
- Alderborn G. "Studies on direct compression tablets, the effect of particle size and shape on the the mechanical strength of sodium bicarbonate". *Acta Pharm. Suec.* 25 , pág.31-40 (1988).
- Alvarez-Fuentes J., Fernandez-Arévalo, M., Holgado, M.A., "Administración oral de medicamentos: factores fisiológicos y fisiopatológicos que condicionan la biodisponibilidad oral". *Cienc. Pharm.* 6 (4), pág. 179-186 (1996).
- Ameyibor E. and Stweart James T. "HPLC determination of Ketoprofen enantiomers in human serum using a nonporous octadecylsilane 1,5  $\mu$ m column with HP $\beta$ -cyclodextrin as mobile phase additive". *J. of Pharm. and Biomedical Analysis* 17, pág. 83-88 (1998).
- Andreas Ohm "Process validation of Oral Solid Dosage forms: A semi-scientific Overview". *Pharmaceutical Technology Europe* 9 (10), pág. 30-38 (1997).
- Aparicio X., Figueras R., Cortes M.A. "Aplicación del concepto de validación a la cromatografía HPLC". *Industria Farmacéutica*, pág. 35-38, Julio-Agosto (1995).
- Armstrong & James "Understanding experimental design and interpretation in pharmaceutics". Ed. Ellis Horwood, England (1990).
- Artalejo-Ortega B., Bamio-Nuñez A., del Pozo Carrascosa, A., Faulí Trillo C., "Evaluación de la dureza de los comprimidos en función del tipo de durómetro empleado". *Cir. Far.* 315, pág. 239-248 (1992).
- Barnes W.N., Ray A., Bates L.J. "Reverse-phase high-performance liquid chromatographic method for assay of oxytetracycline." *J. Chromatogr.* 347 (1), pág. 173-178 (1985).
- Baykara, T, Duman G., Ozsener, K., Ordu, S., Ozates, B., "Compararing the comressibility of ludipress with the other direct tableting agentes by using acetaminophen as an active ingredient". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (17), pág. 2359-2371, (1991).
- Belda & Mielck "Tabletting behaviour of Cellactose compared with mixtures of celluloses with lactose". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 (5), pág. 325-330 (1996).
- Bernabes M.T. "Assorbbibiemento in vitro dell' acido caetil salicilico e di suoi alternativi farmaceutici". *Il Farmaco Ed. Pract.* 34 (10), pág. 431-439 (1979).
- Bettini R. et al. "Permeation of Piroxicam and Piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin through artifial membranes" *Eur. J. Pharm.* 38 (6), pág. 203-208 (1992).



- Bolhuis G.K., Chowhan Z.T., "Materials for direct compaction". EN, Alderborn G. y Nyström C., Drug and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 71. Pharmaceutical Powder Compaction Technology, (Marcel Dekker Inc., New York USA), pág. 419-489 (1995).
- Bolhuis, G.k., Zuurman, K., Wierik, GH.P., "Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant II. The choice of super disintegrants and effect of granulation". Eur. J. Pharm. Sci. 5, pág. 63-69 (1997).
- Brewster M. E. "The potencial use of cyclodextrins in parenteral aplicaciones" J. parent. Sci. Technology 43, pág. 231-240 (1991).
- Brockmeier D. "In vitro-in vivocorrelation, a time scaling problem? Basic considerations on in vitro dissolution testing". Arsieim Forch 32 (3), pág. 248-251 (1982).
- Brossard & Wouessiedjewe "Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solidés á liberation relentie". S.T.P. Pharma 6 (10), pág. 728-741 (1990).
- Calpena A.C., Escribano E., Fernández C., "Validación de métodos analíticos". Farmacia Clínica (7) 9, pág. 749-758 (1990).
- Casalderrey, M., soutu, C., Concheiro, A., Gomez Amoza, JL., Martinez Pachero, R., "A comparasion of Cellactose with two and hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients". Chem. Pharm. Bull., 48 (4), pág. 458-463, (2000).
- Casarosa M. "Degradation Kinetics of a 5-methyl-3-isoxazolylnaphthoquinone derivate in solution". Drug Stability 1, pág. 188-192 (1996).
- Castellano M. "Análisis toxicológico". Ibérica Actualidad tecnológica nº 378, Septiembre, pág. 450-457 (1995).
- Celik M., Ong J.T.H., Chowhan Z.T., Samuel G.J."Compaction simulator studies of a new drug substance: Effect of particle size and shape, and its binary mixtures with microcrystalline cellulose". Pharm. Development and Technology 1 (2), pág. 119-126 (1996).
- Clarke´s "Isolation and Identification of drugs". The Pharmaceutical Press, 2ª Ed., Londres (1986).
- Cheng & Dutt "Analysis of retrospective production date using quality control charts". Pharmaceutical Process Validation, pág. 529-548, 2ª Ed. Marcel Dekker, Inc., New York (1993).
- Choudhury S., Mitra A.K. "Kinetic of Aspirin Hydrolysis and stabilization in presence of 2HP-β-cyclodextrin" Pharm. Research 10 (1), (1993).
- Cid E."Cinética disolución de medicamentos". Monografía nº 24, secretaría de la organización de estudios americanos, Washintong D.C. (1981).
- Colombo P., Conte U., Caramella C., La Manna A., GuyotHerman A.M., Ringerd J. "Force de deliment des comprimés. Resintegrating power of tablets" Il Farmaco ed. Prat. 35 (8), pág. 391-402 (1980).

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. "Manual de Interacciones de los Medicamentos". 3ª Ed., Madrid (1989).
- Conte U., Giunchedi P., Maggi L., La Manna A. "Erodible matricea containig HP- $\beta$ -cyclodextrin for linear release of a water-insoluble drug (diazepam)". S.T.P. Pharm. Sci. 3 (3), pág. 242-249 (1993).
- Córdoba Borrego M., El-Soussi Salah A. "Memoria tesis doctoral", Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1981).
- Córdoba Borrego M., El-Soussi Salah A. "Aportación al estudio de lubricantes modernos y su influencia en las constantes físicas de comprimidos". Farmacia nueva 529, pág. 75-86 (1981).
- Córdoba Borrego M., Sanroma J.L. "Memoria tesina de licenciatura" Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1987).
- Córdoba Borrego M., Sanroma J.L. "Memoria tesis doctoral" Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1994).
- Córdoba Borrego M., Córdoba Díaz M., Córdoba Díaz D., Moreno Cerezo J. "Preformulación y desarrollo galénico de nuevas formulaciones por compresión directa con agentes hidrotropicos". Industria Farmacéutica, pág.(65-70), Julio-Agosto (1996).
- Croubels S., Van Peteghen C., Baeyens W., "Sensitive spectrofluorimetric determination of tetracycline residues in bovine milk". Analyst. 119 (12), pág. 2713-2716 (1994).
- De Luna Navarro M. J. et al. "Espectrofotometría UV-visible". Industria Farmacéutica 2, Marzo-Abril, pág. 109-111 (1987).
- Del Rio Alvarez L.A. "Aportación a la preformulación y formulación farmacéutica de la Indometacina como sustancia policristalina". Memoria tesis doctoral. Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1990).
- Denyer & Baird "Guide to microbiological control in pharmaceuticals" 2ª Ed., Ed. Ellis Horwood, England, 1990).
- Diebold, S.M., Dressmann J.B., "De- and Reareation of aqueous media for dissolution testing". Pharm. Ind. 60 (4), pág. 254-259 (1998).
- Dollimore D. "Analitical Instrumentation Handbook: Differencial Scanner Calorimetry". Ed. G.W. Ewing, pág. 947-1007, Marcel Dekker, Inc., New York (1997).
- Dos Santos H.F., De Almeida W.B., Zerner M.C." Conformational Analysis of the Anhydrotetracycline Molecule: A toxic Decomposition Product of Tetracycline". Journal of Pharmaceutical Sciences 87 (2), pág. 190-195, Febrero (1998).
- Duchêne D., Vaution C. And Glomot F."Cyclodextrins, their value in in pharmaceutical technology" Pharmaceutical tecnology drug stability" Ed. M. H. Rubinstein, pág. 9-24 (1989).

- Enezian E. "Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose". *Pharm. Acta Helv.* 47 (6/7), pág. 321-363 (1972).
- Ertel, K. D., Cartensen, J.T., "Chemical, Physical, and Lubricant Properties of Magnesium stearate". *J.Pharm. Sci.*, 77 (7), pág. 625-629 (1988).
- Esclusa Díaz T., Torres Labandeira J. J., Echezarreta Lopez M., Perez Marcos M.B., Vila Jato J.L. "Métodos empleados para la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrinas". *Industria Farmacéutica*, pág. 77-83, Marzo-Abril (1995).
- Ettlin & Rodero "Validación de espectrofotómetros UV-vis.". *Industria Farmacéutica*, pág. 35-37, Septiembre-Octubre (1994).
- Ettlin & Rodero "Calibración de espectrofotómetros UV-vis. I ". *Industria farmacéutica*, pág. 89-91, Mayo-Junio (1995).
- Ettlin & Rodero "Calibración de espectrofotómetros UV-vis. II ". *Industria farmacéutica*, pág. 41-44, Julio-Agosto (1995).
- Evangelos E.S., Koupparis M.A., Macheras P.E. "Effects of cyclodextrins on protein binding of drugs: The Diffunisal/HP- $\beta$ -cyclodextrin model case". *Pharm. Research* 11 (1), pág. 90-95 (1994).
- Farmacopea Europea, Consejo de Europa, 2ª Ed. (1988).
- Fauli Trillo C. "Tratado de Farmacia Galénica". 1ª ED., Luzán 5, S.A. de Ediciones, Madrid, España (1993).
- Fernández A., "validación de Métodos Analíticos". Centro de investigación y desarrollo de medicamentos. Departamento de Estabilidad. Habana, Cuba (1997).
- Ferrari F., Geddo A.W., Gazzzaniaga, C., Caramella C., Conte U., "Water uptake to fast disintegrating tablets and Weibull function". *S.T.P. Pharma*, (6), pág. 481-484 (1988).
- Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni C.M., Rossi S., Caramella C., Bolhuis G. "Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrant: Optimization with a Simplex Lattice Design". *Pharm. Dev. and Technology* 1 (2), pág 159-164 (1996).
- Ferrero M.C. et al. "Utilización de almidones en la industria farmacéutica". *Industria Farmacéutica*, pág. 71-74, Septiembre-Octubre (1996).
- Florey K. "Analytical profiles of drug substances" Academic Press Inc., (Orlando) Florida, USA (1984).
- Frislid K. "Inter-and-intraindividual variation in absorption from tablets and solutions in man". *Pharm. Acta Helveticae* 48 Octubre, pág. 611-621 (1982).
- Gazy A.A., Wahbi A.A.M., Bedair M.M., Galal S.M. "Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of amiloride hydrochloride in tablets and in biological fluids" *S.T.P. Pharma Sciences* 3 (2), pág. 182-188 (1993).

- Gibassier D., Devissaguet J., Labo-Pharma Probl. Tech. 30, pág.249-256 (1982).
- Girol L. "Comparaison á l'acide d' un pla d' expériences de deux excipients pour compression directe utisés en tant que delitants". S.T.P. Pharma Sciences 1 (3), pág 183-188 (1991).
- Gissinger D., Boymond C., Starmm A. "Effect of various disintegrating agents on the speed of dissolution of phenacetin tablets". Pharm. Acta Helv. 57 (5-6), pág. 131-135 (1982).
- Gissinger D. et al., "A comparative evaluation of tha properties of some tablet disintegrants". Drug Dev. Ind. Pharm. 12, pág. 621-630 (1986).
- Gonzalez I."Curso de determinación defármacos por HPLC en fluídos biológicos" Departo de Farmacia y tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca, Mayo (1996).
- Goodman & Gilman "Bases terapéuticas de la terapútica". Ed. médica paramericana. Buenos Aires, 8ª ed. (1991).
- Graf. E., Ghanem A.H., Mahmoud H., "Studies on the direct compression of Pharmaceuticals 8: Role of liquid penetration and humidity on tablet formulations". Pharm. Ind. 44, pág. 200-203 (1982).
- Grimm W. "Stability Testing of drug Produducts", Stability Testing in the EC, Japan and the USA: Scientific and Regulatory Requirements, Wissenschaftline Verlagsgesellschaft mbH, pág. 17-44, Stuttgart (1987).
- Guideline for submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation. Food & Drugs Administration Center for Drugs and Biologics, Rockville. MD (1987).
- Haase M., "Stability Testing Requirements for Biotechnological and Biological Products" An ICH Step 2 Guideline, Pharm. Technol. Eur. 9 (7), pág. 28-36 (1995).
- Handbook of Pharmaceutical excipients, Am. Pharm. Association and Pharm. Society of great Britain, (1986).
- Heinz, R. Wolf, H., Schuchmann, H., End. L., Kolter, K., "Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale-up from laboratory to production sacale". Drug Develop. Ind. Pharm., 26 (5), pág. 513-521, (2000).
- Helman J. "Farmacotecnia teórica y práctica". Ed. Continental, tomo II, pág. 347-374, Méjico (1980).
- Higuchi-Connors "Phase-solubility techniques" Adv. Anal. Chem. Instrum. 4 (1965).
- Hirayama F., Hirashina N., Abe K., Uekama K., Ijitsu T., Ueno M." Utilization of dimetyl-β-cyclodextrin as a sustained-release carrier for Isosorbide dinitrate". Journal of Pharm. Sciences 77 (3), pág. 233-236 (1988).
- Hussar, D.A. "Drug interactions", EN, Swarbrick, J and Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 4, (Marcel dekker Inc, New York USA, 1991).

- Ismail S. "Interaction of anticonvulsant drugs with alpha-and-beta cyclodextrins: Pheusuximide". S.T.P. pharm. Sciences 2 (2), pág 181-185 (1992).
- Izer K., Torok I., Pinter-magyar G., "Stability of oxytetracycline hydrochloride in eye-drops, prepared in pharmacies". Acta Pharm. Hung. 64 (2), pág. 63-66 (1994).
- Johanson M.E. "Investigations of the mixing time dependence of the lubricating properties of granular and powered Mg. Estearate". Acta Pharm. Suec. 22, pág. 343-350 (1985).
- Karlsen J., Stensrud Gry, Smistad Gro. "Effects of gamma irradiation on the stability of liposomes/phospholipids I. Chemical stability" Drug Stability 1, pág. 152-160 (1996).
- Kazemifard A.G., Moore D.E., "Evaluation of amperimetric detection for the liquid-chromatographic determination of tetracycline antibiotics and their common contaminants in pharmaceutical formulations". J. Pharm. Biomed. Anal. 16 (4), pág. 689-696 (1997).
- Khan K.A., Rhodes C.T., "The concept of dissolution efficiency". J. Pharm. Pharmacol 27, pág. 48-49 (1975).
- Kinget R., Talukdar M.M., Rombant P. "The release mechanism of an oral controlled-release delivery system for Indomethacin". Pharmaceutical development and Technology 3 (1), pág. 1-6 (1998).
- Koizumi Narumi, Adachi Takeshi, Kouji Minoru, Itai Shigeru. "Effect of water content and temperature on the stability of Iornoxicam tablets". Drug Stability 1 (4), pág. 202-208 (1997).
- Konkel P., Mielck J.B., "Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotatory tableting machine for high-speed production". Eur. J. Pharm. Biopharm., 44 (3), pág. 289-301 (1997).
- Labastre M. "Tablet dissolution parameters: A statistical evaluation". Journal Of Pharmaceutical & Biomedical 10 (10-12), pág. 1105-1108 (1992).
- Lachman & Lieberman. "The theory and practice of industrial Pharmacy" (1986).
- Lahdenpa E., Niskanen M., Yeirusi J., Crushing strength, "Disintegration time and weight variation of tablets compressed from three Avicel PH grades and their mixtures", Eur. J. Pharm. Biopharm., 43 (3), pág. 315-322, (1997).
- Lamparter E. "The automation of dissolution Testing of solid oral dosageforms". Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis 10 (10-12), pág. 727-733 (1992).
- Laperre F. "Quantitative evaluation of some tablet lubricants. Practical involvements in tablet formulation". S.T.P. Pharma Sciences 4 (2), pág. 106-110 (1984).
- Lerk C.F. "Some physical characteristics of microcrystalline cellulose" J. Pharm. Sciences 68, pág. 205-210 (1979).
- Leuenberger H., el-Arini S.K. "Dissolution properties of Praziquantel- $\beta$ -cyclodextrin". Systems Pharmaceutical Development and Technology 1(3), pág. 307-315 (1996).

- Lin S.-Y. et al. "Solid particulates of drug- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes directly prepared by a spray-drying technique". *Int. J. Pharm.* 56, pág. 249 (1989).
- Llabres M., Pacheco R.M., Vila Jato J.L. "Cálculo de la velocidad de disolución en sistemas sin recirculación de fluido y sin reservorio de aculación" *Il Farmaco*, Ed. Pr. 33, pág. 111-118 (1978).
- Macheras P., Reppas C., Dressman J.B. "Biopharmaceutics of orally administered drugs". Ed. Ellis Harwood, pág. 69-72 (1995).
- Majid A. "A novel technique for simultaneous pelletization and preparation of cyclodextrin inclusion compounds". *Cyclodextrin News* 4, pág. 49 (1990).
- Manual A.E.F.I. "Monografía: Desarrollo de un estudio de estabilidad". (1993).
- Martín A.N. "Principios de Físico-Química para farmacia y Biología". Ed. Alambra, Madrid (1967).
- Martínez Valls L., Idoate A., Vega F.A., Grijalba A. "Comprimidos de Medazepam, velocidad de disolución". *Il Farmaco Ed. Pract.* 34 (10), pág. 417-430 (1979).
- Matsuda M., Ito K., Tanaka M., Taki A., Sumiyoshi H. "Inclusion complexes of various fragrance materials with 2HP- $\beta$ -cyclodextrin". *STP Pharma* 1 (3), pág. 211-215 (1991).
- Merle C. "Influence des agents de glissement sur la vitesse de dissolution de l'Acide Acétylsalicylique contenu dans les gélules" *Il Farmaco ed. Pract.* 34 (5), pág. 210-219 (1979).
- Miseta, M., Pintye, K., Szabo, P., Saghi, P., "Investigation of new commercial sodium starch glycolate products". *Pharm. Ind.*, 55 (5), pág. 515-518, (1993).
- Moreno-Cerezo J.M.<sup>a</sup>, Córdoba-Díaz D., Córdoba-Díaz M., Córdoba-Borrego M., "A stability study of tetracycline and tetracycline cyclodextrins in tablets using a new HPLC method" *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 26, pág. 417-426 (2001).
- Morthota S.T. "Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly compressible tablets formulations". *Journal of Pharm. Sciences* 65 (12), pág. 1746-1749 (1976).
- Moyano Méndez J.R., Gines Dorado J.M., Arias Blanco M.J., Rabasco Álvarez A.M. "Utilidad de las ciclodextrinas y sus derivados en el campo farmacéutico I". *Industria farmacéutica*, Julio-Agosto, pág. 37-41 (1994).
- Moyano Méndez J.R., Gines Dorado J.M., Arias Blanco M.J., Rabasco Álvarez A.M. "Técnicas empleadas en la caracterización de compuestos de inclusión con ciclodextrinas II". *Industria farmacéutica*, Mayo-Junio, pág. 29-35 (1995).
- Moyano Méndez J.R., Gines Dorado J.M., Arias Blanco M.J., Rabasco Álvarez A.M. "Técnicas empleadas en la caracterización de compuestos de inclusión con ciclodextrinas III". *Industria farmacéutica*, Julio-Agosto, pág. 29-33 (1995).

- Muñoz Ruiz A., Muñoz Muñoz N., Monedero M.C., Velasco M<sup>a</sup>.V., Jimenez-Castellano M<sup>a</sup>. R. "Determinación de sólidos a granel I". Industria Farmacéutica, pág. 49-57, Enero-Febrero (1993).
- Muñoz A. "Instrumentación de máquinas de comprimir (I). Antecedentes y aplicaciones de las máquinas de comprimir instrumentadas" Industria Farmacéutica, pág.69-72, Septiembre-Octubre (1993).
- Mura P., Liguori A., Bramanti G., Bettinetti G., Campisi E., Faggi E. "Improvement of Dissolution Properties and microbiological activity of Micolazole and Econazole by cyclodextrin complexation". Eur. J. Pharm. biopharm. 38 (3) (1992).
- Orienti I., Zecchi V. "Inclusion complexes between Non Steroidal Antiinflammatory drugs and  $\beta$ -ciclodextrin". Eur. Journal Pharm. 37 (2), pág. 110-112 (1991).
- Pabón C., Frutos P., Lastres J.L., Frutos G. "Ensayos de disolución in vitro de formas sólidas". Industria Farmacéutica 5, Septiembre-Octubre, pág. 79-83 (1996).
- Pena A., Carmona A., Barbosa A., Lino C., Silveira I., Castillo B. "Determination of tetracycline and its major degradation products by liquid chromatography with fluorescence detection". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 18, pág. 839-845 (1998).
- Pesonen, T., Paronen, P., "The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets". Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (1), pág. 31-54 (1990).
- Picker K.M. et al. "True density of swellable substances at relative humidities, a new aproch to its determination". Eur. J. Pharm. Biopharm, 42(1), pág. 82-84 (1996).
- Pitha J., Harman S.M., Michel M.E. "Hydrophilic cyclodextrin derivates enable effective oral administration of steroidal hormonas" Journal Pharm. Sci. 75, pág. 165-169 (1986).
- Plaizier Vercammen J.A., Van den Bossche H., "Evaluation of the tableting properties of a new excipient for direct compression". Drugs Made Ger. 36 (4), pág. 133-137 (1993).
- Polli J.E., Rekhi G.S., augsburger L.L., Shah V.P., "Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolutions specifications for metoprolol tartrate tablets". J. Pharm. Sci. 86 (6), pág. 690-700 (1997).
- Ramesh K. et al. "Cyclodextrin as mucosal absortion promoters: Evaluation of nasal mucotoxicity" Eur. Journal Pharm. 41 (5), pág.296-301 (1995).16
- Raymond & Scott "Analitical Instrumentation Handbook: High Perforance Liquid Chromatography". Ed. G.W. Ewing, pág. 1123-1205, Marcel Dekker, Inc., New York (1997).
- Real Farmacopea Española, 1<sup>a</sup> Ed. (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado 18, 28014, Madrid, España (1999).
- Regosz & Zuk "Studies on Spectrophotometric Determination of Tetracycline and its Degradation Products" Pharmazie 35, H. 1 (1980).

- Remington, "Farmacia". 17ª ED., Editorial Médica Paramericana. Buenos Aires, (1991).
- Revesz P., Hodi k., bognar J., peter I., "Stability testing of tablets containing Ludipress". Gyogyszereszet 39 (4), pág. 285-288 (1995).
- Robert O., Williams I., McGinity J., "Compaction properties of microcrystalline cellulose and Sodium Sulfathiazole in combination with Talc or Magnesium Stearate". J. Pharm. Sci., (12), pág. 1025-1035 (1989).
- Robertson J. H. and Kiyoshi Tsuji "Analysis of Tetracycline in pharmaceutical Preparations by Improved HPLC Method". Journal of Pharmaceutical Sciences 65 (3), pág. 400-404 (1976).
- Roman Castillo E. "Validación de métodos analíticos en el entorno de control de calidad". Industria Farmacéutica, pág. 137-141, Septiembre-Octubre (1993).
- Romano M.S. "Memoria tesis doctoral". Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1987).
- Rubinstein M.H., Bodey D.M."Disaggregation of compressed tablets". Journal of Pharm. Sciences 65 (12), pág. 1749-1753 (1976).
- Rubinstein M.H., Musikabhumma A., Khan K.A."The effect of mixing of Mg. Estearate on the properties of dried microcrystalline cellulose". Acta Pharm Helv. 58 (42), pág. 109-111 (1983).
- Rudolf H. et al., "Tabletting technology including a CIP system and die-filling by centrifugal force". Pharmaceutical Technology Europe 10 (4), pág. 18-24 (1998).
- Rusu D., Cimpoiu C., Hodisan T., "The control over the new obtaining procedum of indometacin". J. Pharm. Biomed. Anal. 17 (3), pág. 409-413 (1998).
- Sakr, A., Bose, M., Menon, A., "Comparative effectiveness of super disintegrants on the characteristics of directly compressed triamterene hydrochlorothiazide tablets". Pharm. Ind. 55 (10), pág. 953-957 (1993).
- Sakr A., Bose M., Taulbee J., "Effect of accelerated storage conditions on the characteristics of triamterene/hydrochlorothiazole directly compressed tablets". Pharm. Ind. 55 (2), pág. 180-186 (1993).
- Sanroma J.L. "Memoria tesis doctoral". Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia U.C.M. (1994).
- Schildcrout, S., "Rheology of pharmaceutical granulations", J. Pharm. Pharmacol. (8), pág. 502-505 (1984).
- Shangraw R.F., "Direct compression tabletting" EN, Swarbrick, J and Boylan J.C., encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 4, (Marcel Dekker Inc., New York USA, pág. 85-106 (1991).



- Shan-Yang L., Yuth-Horng K., Hsio-ning Ch. "Preliminary evaluation of the correlation between in vitro-release and in vivo bioavailability of two Aminophylline slow-release tablets". *Journal of Pharm. Sciences* 79 (4), pág. 326-330 (1990).
- Shekerdjiski, R., "Study on the possibilities for optimization of the biopharmaceutical properties of tablets of easily water-soluble drugs". *Pharmazie* 47, pág. 285-88 (1992).
- Shen W. "Non-steroid anti-inflammatory agents" *J. Am. Chem. Soc.* 85, pág. 488-489 (1963).
- Stern Warren C. "Cyclodextrin-Based Drug Delivery" *DN&P* 2 (7), pág. 410-415 (1989).
- Stockley, I.H., "Drug interactions", 4<sup>th</sup> Ed. (the pharmaceutical press, Nottingham, England, 1996).
- Stockman J.D. et al. "Particle size analysis". Fogtman EG Eds, Ann Arbor Science Publishers (1977).
- Szejtli J., Bolla-Pusztai E., Szabo P., Ferenczy T., "Enhancement of stability and biological effect on cholecalciferol by beta-cyclodextrin complexation". *Pharmazie* 35 (12), pág. 779-787 (1980).
- Szejtli J., Gerloczy A., Fonagy A., "Intestinal absorption of <sup>14</sup>C-labelled beta-cyclodextrin in rats. *Arzneimittelforschung* 30 (5), pág. 808-810 (1980).
- Szejtli J. "Cyclodextrin and their inclusion complexes". *Academiai Kiado. Budapest*, pág. 110-114 (1982).
- Szenté L. "Cyclodextrins: Structure, application, stability and their influence on the stability of active substances" *Stability Testing in the EC, Japan and the USA: Scientific and Regulatory Requirements*, Wissenschaftline Verlagsgesellschaft mbH, pág. 225-245 (1993).
- Terry L. "Tablet compression tools: When things go wrong". *Pharmaceutical Technology Europe* 9 (10), pág. 26-29 (1997).
- Tongaree S., Goldberg A.M., Flanagan D.R., Poust R.I., "The effects of pH and PEG 400-water cosolvents on oxytetracycline-magnesium complex formation and stability". *Pharm. Dev. Technol.* 5 (2), pág. 189-199 (2000).
- Tonnesen H., Moore E., "Photochemical Degradation of Components in Drug Formulations". *Pharm. Technol. Int.* 2 (5), pág. 27-33 (1993).
- Torres A.I., Camacho M<sup>a</sup>. A. "Planteamiento de un programa de preformulación". *Industria farmacéutica*, pág. 85-92, Marzo-Abril (1991).
- Torres-Labandeira J.J., Echezarreta-Lopez M., Santan-peña L., Vila-Jato J.L. "Glibornuride-β-cyclodextrin. Inclusion complexes: Preparation, structural, characterization and *in vitro* dissolution behaviour". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (6), pág. 255-259 (1993).
- Tsige G. M., Winnemöller M., Schmidt P.C. "An evaluation of the disintegration efficiency of a Sodium Starch Glycolate prepared from enset Starch in compressed tablets". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (2), pág. 124-132 (1996).

- Udeala & Aly "Pharmacokinetic parameters of orally administered Rinfamicin solid dosage forms". S.T.P. Pharma 3 (11) 861-867 (1987).
- Uekama K., hirayama F., Otagiri M., Kurono Y., Ijeda K. "Effects of cyclodextrin on acid hydrolisis of Digoxin". Journal Pharm. Pharmacol 34, pág. 627-630 (1982).
- Uekama K., Yamanoto M., Hirayama F."Improvement of the bioabilidad of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation" Journal Pharmaceutical Sciences (72), pág 1338 (1983).
- Uekama K. Yamanoto M., Hirayama F."Improvement of stability and dissolution of Prostalgandin E<sub>1</sub> by maltosy- $\beta$ cyclodextrin in lyophilized formulation". Chem. Pharm. Bull. 40 , Mar .,pág.747-451 (1992).
- United States Pharmacopeia 23<sup>th</sup> revision (USP 23/NF 18). 12601 Twinbrook Parway, Rockville, MD 20852, USA (1995).
- Valcavi U. "Uso di enzimi artificiali ned in particolare di sostanze di interesse farmaceutico" Cronache Farmaceutiche 36 (4), Julio-Agosto, pág.163-170 (1993).
- Validation of compendial assays-guidelines. Pharm. Forum. 14, pág. 4129-4134 (1988).
- Van der Voort K., Bolhuis G.K., "Improving properties of materials for direct compactation". Part II, Pharm. Technol. Eur. 10 (10), pág. 28-36 (1998).
- Vila Jato J.L."Biodisponibilidad: Concepto y evaluación, III parte". Revista SEFM XII (1), pág. 63-71 (1989).
- Viscasillas J."Disgregantes y aglutinantes: influencia sobre la velocidad de liberación in vitro del Paracetamol". C.I.F. 3 (2), pág. 301-308 (1984).
- Viscasillas A., Monge E., Del Pozo A., Fauli C."Sistemas matriciales hidrófilos. Estudio galénico". Industria Farmacéutica, Julio-Agosto, pág. 47-54 (1996).
- Voight R. "Tratado de tecnología farmacéutica" Ed. Escribá, Zaragoza (1982).
- Wagner J.G. "Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules". Journal of Pharmaceutical sciences 58 (10), pág. 1253-1257 (1969).
- Wagner & Gibaldi "Biopharmaceutics and revelant pharmacokinetics". Drug intelligence Publications, Halmilton, IL (1971).
- Walt R.C. "Crc Hanbook of Chemilty and phisies". 55th. Ed.-CRC P. Clevel. E-46 (1974).
- Wan L.S.C., Choong L."Liquid penetration into tablets containing a hydrophilic drug". S.T.P. Pharma 3 (6), pág 501-504 (1987).
- Westerberg M., Nyström C. "Physicochemical aspects of drug release XVIII. The use of a surfactant and a disintegrant for improving drug dissolution rate from orded mixtures". S.T.P. Pharma 3 (2), pág. 142-147 (1993).

- Wilson T.D. "Liquid chromatographic methods validation for pharmaceutical products". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 8 (5), pág. 389-400 (1990). 69
- Yalkowsky S.H., Valvani S.C., "Correlation of water solubility with octanol-water partition coefficient: a response". J. Pharm. Sci. 70 (10), pág. 1177-1178 (1981).
- Yoshioka S., Aso Y., Kojima S. "Statistical evaluation of shelf-life of pharmaceutical products estimated by matrixing". Drug Stability 1, pág. 147-151 (1996).
- Yukio Aso, Tang Sufang, Sumie Yoshioka, Shigeo Kojima. "Amount of mobile water estimated from  $^2\text{H}$  spin-lattice relaxation time, and its effect on the stability of Cephalothin in mixture with pharmaceutical excipients" Drug stability 1 (4), pág. 237-242 (1997). 83
- Zecchi V., Orienti I., Bertasi V., Fini A. "Release of ketoprofen from dermal bases in presence of cyclodextrins: effect of the affinity constant determined in semisolid vehicles". Arch. Pharm. (Weinheim) 324 (12), pág. 943-947 (1991).
- Zeev Elkoski "On the variability of Dissolution Data". Pharm. Research 14 (10), pág. 1355-1362 (1997).
- Zhang C. X. et al. "Separation of Tetracycline and its degradation products by capillary zone electrophoresis" Journal Chrom., pág. 627-281 (1992).